Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. KOSLOWSKI

Untersuchung des Citratcyclus im Gehirn bei experimenteller Verbrennung unter Dexamethason-Behandlung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRICH BOSCH
aus Heidenheim

1984

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. KOSLOWSKI

Untersuchung des Citratcyclus im Gehirn bei experimenteller Verbrennung unter Dexamethason-Behandlung

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRICH BOSCH
aus Heidenheim
1984

Dekan: Professor Dr. D. PLESTER
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. HELLER
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. DOMRES

Gesamtherstellung: **aku** - Fotodruck GmbH, 8600 Bamberg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Vorbemerkung	1
2	Fragestellung	3
3	Einführung	4
3.1	Pathophysiologie des Verbrennungsschocks	4
3.2	Auswirkungen auf den Intermediärstoffwechsel	5
3.2.1	Proteinstoffwechsel	6
3.2.2	Kohlenhydratstoffwechsel	7
3.2.3	Lipidstoffwechsel	8
3.3	Gehirn	9
3.3.1	Anatomie der Blut-Hirn-Schranke	9
3.3.2	Physiologie der cerebralen Durchblutung	10
3.3.3	Der Hirnstoffwechsel	11
3.3.4	Das Hirnödem	12
3.4	Citratcyclus	16
3.4.1	Biochemische Grundlagen	16
3.4.2	Citratcyclus im Gehirn	19
3.5	Corticosteroid-Therapie	20
3.5.1	Grundlagen der Corticosteroide	20
3.5.2	Pharmakologie von Dexamethason	23
3.5.3	Allgemeine Pharmakokinetik von Medikamenten im Verbrennungspatienten	24
4	Material und Methoden	26
4.1	Untersuchungsmaterial	26
4.2	Kontrollgruppen	27
4.3	Verbrennungsmethode	27
4.3.1	Verbrennen der Tiere	27
4.3.2	Berechnung der Körperoberfläche	28
4.4	Behandlung mit Dexamethason	29
4.4.1	Applikationsschema	29
4.5	Organentnahme	30
4.5.1	Hirnentnahme	30
4.6	Abkühlung	31
4.7	Verarbeitung der tiefgefrorenen Proben	31

Seite

4.8	Chemische Bestimmungsmethoden	32
4.8.1	Bestimmung von Citrat	32
4.8.2	Bestimmung von Isocitrat	34
4.8.3	Bestimmung von alpha-Ketoglutarat	35
4.8.4	Bestimmung von Fumarat/Malat	37
4.9	Statistische Methoden	39
5	Ergebnisse	41
5.1	Letalität	41
5.2	Ergebnisse der statistischen Berechnung für Citrat	49
5.3	Ergebnisse der statistischen Berechnung für Isocitrat	53
5.4	Ergebnisse der statistischen Berechnung für alpha-Ketoglutarat	57
5.5	Ergebnisse der statistischen Berechnung für Fumarat	61
5.6	Ergebnisse der statistischen Berechnung für Malat	65
6	Diskussion	69
6.1	Die Behandlung des Hirnödems mit Dexamethason	69
6.2	Propylaxe und Therapie des Hirnödems mit Dexamethason nach einem experimentellen Verbrennungstrauma	71
6.2.1	Letalität	71
6.2.2	Auswirkung der Therapie auf den Citratcyclus im Gehirn - Bewertung der Ergebnisse	73
6.2.2.1	Citrat	73
6.2.2.2	Isocitrat	75
6.2.2.3	Alpha-Ketoglutarat	76
6.2.2.4	Fumarat	77
6.2.2.5	Malat	77
6.2.3	Molekulare Aspekte der Interaktionen von toxischen Verbrennungsprodukten und Dexamethason mit der Blut-Hirn-Schranke	78
6.3	Wundheilung	82

Seite

6.4 Dexamethason-Therapie im Verbrennungsschock 83
7 Zusammenfassung 86
8 Verzeichnis der Abkürzungen 89
9 Tabellen 90
10 Literaturverzeichnis 95

1 VORBEMERKUNG

Es gibt wohl kaum ein anderes Gebiet der Medizin, in welchem die Erfahrung eine so große Rolle spielt, wie in der Behandlung der Verbrennungen. Die Zahl der Patienten mit Verbrennungen ist auch in unserem zivilisierten mitteleuropäischen Raum beträchtlich. Pro Jahr verbrennt sich, bezogen auf die Bevölkerung, einer von 15 000 Menschen so schwer, daß er in einer großen Klinik oder einem Zentrum für Verbrennungen behandelt werden muß. Die Gesamtzahl der Verbrennungen beläuft sich ungefähr auf eine Verbrennung pro 350 Menschen pro Jahr (ZELLWEGER, 1981).

Erwachsene verbrennen sich am häufigsten bei der Arbeit, Kinder im Haushalt und Jugendliche bei aberrierendem Spiel (ZELLWEGER und GANZONI, 1978).

Primärversorgung und weiterführende Therapie schwerverbrannter Patienten sind ohne entsprechend personell und apparativ ausgerüsteter Behandlungseinheiten nicht möglich und auch vom ärztlichen Standpunkt aus nicht zu verantworten.

Dank der modernen Intensivmedizin sterben heute die wenigsten Patienten mit Verbrennungen am Zirkulationsschock, außer den alten Patienten, die den massiven Flüssigkeitsschwankungen nicht gewachsen sind. Somit konnte die Letalität in der Frühphase nach Verbrennungen gesenkt werden, jedoch nicht die Gesamtletalität. Mehr als die Hälfte der Todesfälle sind jetzt auf Infektionen zurückzuführen, die infolge des Mißverhältnisses von Keimwachstumsmöglichkeit und reduzierter Infektionsabwehr überhandnehmen (KOSLOWSKI, 1963; ZELLWEGER, 1981).

Weiterhin ist ungewiß, ob verbrennungstoxische Faktoren allein für den Tod von Patienten verantwortlich sein können (SCHOENENBERGER et al., 1976; KOSLOWSKI et al., 1977).

2 FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit den Auswirkungen einer Dexamethason-Therapie auf die Citratcyclusmetabolite Citrat, Isocitrat, alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat im Gehirn von Ratten nach 20 %iger Verbrennung mit 250 °C. Dabei sollte auch untersucht werden, ob Dexamethason als Mittel zur Prävention und Therapie eines Hirnödems nach Verbrennungen wirksam ist.

Meine Arbeit schließt sich vorausgegangenen Untersuchungen an (NÜBEL, 1980; MAUCHER, 1980; OEHLER, 1981; HACKER, 1982), die Veränderungen der Citratcyclusmetabolite, der Elektrolyte Natrium und Kalium und des Feuchtigkeitsgehaltes im Rattengehirn nach Verbrennungen nachweisen konnten.

Es wäre nicht richtig, nur die Veränderungen im Gehirn nach Verbrennungen zu beschreiben, da es während der Verbrennungskrankheit zu Störungen des Gesamtorganismus kommt, die wiederum das Gehirn als zentrales Organ beeinflussen. Daher soll auch eine kurze Darstellung über die wichtigsten Auswirkungen einer Verbrennung vorangehen.

3 EINFÜHRUNG

3.1 Pathophysiologie des Verbrennungsschocks

Die lokale Einwirkung thermischer Energie führt zur Verbrennung bzw. Verbrühung (KOSLOWSKI und DOMRES, 1980).

Der gesetzmäßige Ablauf pathophysiologischer Störungen nach thermischer Hautschädigung hat zur Prägung des Begriffs der "Verbrennungskrankheit" geführt (KOSLOWSKI, 1970).

Unter Schock versteht man eine akute generalisierte Minderdurchblutung in dem stoffwechselaktiven Teil des Gefäßsystems (LUTZ und KLOSE, 1974).

Allen Schockbegriffen gemeinsam ist die Tatsache, daß es sich hierbei um eine akute Störung des Gleichgewichts der physiologischen Regelmechanismen handelt, die das normale Maß der endogenen Regulationsfähigkeit des Organismus bei weitem übersteigt.

Wenige Minuten nach der thermischen Schädigung tritt nach einer initialen Vasokonstriktion eine Vasodilatation und eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität ein, infolge der Freisetzung von Histamin, Serotonin und Kininen. Die Permeabilitätssteigerung und somit der Flüssigkeitsverlust bzw. die Ödembildung sind nicht nur auf die verletzte Region beschränkt, sondern erfassen auch nicht lädierte Gebiete und die inneren Organe (KOSLOWSKI et al., 1977).

Erhebliche Plasma-, Wasser- und Elektrolytverluste nach außen über die Verbrennungswunden und ins Interstitium bewirken eine Hypovolämie. Eine sympathikoadrenergische Reaktion führt durch Vasokonstriktion zu erheblicher Zentralisation des Kreislaufes mit Drosselung der Perfusion in der

Peripherie (PIETSCH et al., 1976). Verminderter Sauerstofftransport zum und verschlechterter Gasaustausch im geschädigten Gewebe sind die Folge. Durch Volumenmangel, Schmerzen und Histamin kommt es zur Stimulierung des Nebennierenmarks. Die daraufhin einsetzende Katecholaminausschüttung kann bis auf das 20 bis 30fache der Norm ansteigen und prolongiert die Vasokonstriktion (AHNEFELD, 1966; AHNEFELD und HAUG, 1974). Da mit der Zeit ihre Wirkung auf das Niederdrucksystem überwiegt, wird der postkapilläre Widerstand erhöht und der Abfluß aus dem Kapillargebiet behindert (EISELE, 1980). Weiterer Eiweiß-, vor allem Albuminverlust, senkt den kolloidosmotischen Druck und die Suspensionsstabilität des Blutes (AHNEFELD und HAUG, 1974). Aggregationen von Erythrozyten und Thrombozyten treten zunehmend auf. Die teilweise irreversiblen Mikrothromben und die sich entwickelnde Hypoxie und Azidose können bereits in der Frühphase zu irreparablen Organschäden führen. Im Endzustand dieser pathophysiologischen Abläufe liegt eine Stagnationshypoxie vor (SCHOEN et al., 1971; AHNEFELD und HAUG, 1974; PIETSCH et al., 1976; KOSLOWSKI und DOMRES, 1980).

3.2 Auswirkungen auf den Intermediärstoffwechsel

Die Ansprüche an den Metabolismus des Körpers sind bei keiner Verletzung so groß wie bei schweren Verbrennungen. Die Folgen des Hypermetabolismus sieht man klinisch schnell an der Tachykardie, der gesteigerten Ventilation, am Fieber und an der Gewichtsabnahme bei sichtlichem Kräfte- und Muskelzerfall (ZIEGLER und DRESSLER, 1971; RÖDING und BAUERS, 1976).

Da die schützenden Lipoproteine in der verbrannten Haut verändert sind, wird sie wasserdampfdurchlässig. Nur reines Wasser verdunstet, während die auskristallisierten Salze und Proteine in den obersten Schichten des Verbrennungsschorfes zurückbleiben. Es bildet sich ein osmotisches

Gefälle und weitere Flüssigkeitsmengen werden an die Körperoberfläche gesogen.

Bei 28 °C Raumtemperatur und 55 % Luftfeuchtigkeit werden ungefähr 4 l/m² Wundfläche in 24 Stunden evaporiert. Die Evaporation eines Liters Wasser braucht 576 Kalorien (KOSLOWSKI, 1971). Da der Körper aber normotherm bleibt und eher fiebrig ist, wird entsprechend Wärme produziert, d.h. entsprechende Energievorräte aufgebraucht. Damit ist jedoch nur ein Teil des Hypermetabolismus erklärt (ARTURSON, 1971; ZAWACKI et al., 1970).

Um die Wärmeproduktion durch Kältezittern nicht noch mehr zu steigern, sollte der Patient in einer warmen Umgebung liegen (CALDWELL, 1970; DAVIES and LILJEDAHL, 1970; BIRKE et al., 1972).

Der erhöhte Katecholaminspiegel bei Verbrannten wirkt wahrscheinlich im Mittelhirn auch stoffwechselsteigernd.

Durch Schmerzen erhöhter Sympathikotonus und gesteigerter Muskeltonus vermehren den Sauerstoffverbrauch. Periphere Wundschmerzen können jedoch nicht allein den Metabolismus steigern, da bei Paraplegikern mit verbrannten Beinen trotz fehlender Schmerzen ein gesteigerter Stoffwechsel beobachtet wurde (ZELLWEGER, 1981).

3.2.1 Proteinstoffwechsel

Der Proteinstoffwechsel ist durch den in kataboler Richtung gesteigerten Metabolismus gekennzeichnet. Zunächst gehen durch Plasmaverluste nach außen über die Verbrennungswunden, ins Gewebe durch Sequestration und durch enterale Verluste vornehmlich Albumine und weniger Globuline verloren. Nach Erschöpfung der Kohlenhydratreserven werden die Proteinreserven des Organismus angegriffen. Cortisol fördert

den Proteinkatabolismus und die glucoplastischen Aminosäuren werden in der Gluconeogenese verstoffwechselt; die Eiweißbilanz wird negativ (DOMRES, 1977; BUDDECKE, 1977). Der Proteinbestand wird weiterhin vermindert durch:

- Proteinurie infolge geschädigter Tubulusepithelien,
- ungenügende Proteinsynthese wegen Leberstoffwechselstörungen und fehlender Energie zur Synthese,
- insuffiziente enterale bzw. parenterale Proteinzufuhr.

Im Rahmen der Gesamtproteinverluste kommt es auch zu einem Mangel an Antikörpern, was zu septischen Komplikationen der Verbrennungskrankheit führen kann.

Nach plastischer Deckung der Wunde kann mit einer Normalisierung der Eiweißbilanz gerechnet werden (KOSLOWSKI, 1970; PIETSCH und SAUER, 1979).

3.2.2 Kohlenhydratstoffwechsel

In der Schockphase kommt es infolge vermehrter Katecholaminausschüttung, gehemmter Insulinproduktion und peripherer Insulinresistenz zur Hyperglykämie und Glykosurie. DOMRES (1977) stellte einen zweiphasigen Verlauf der Blutglukosekonzentration fest. Nach der initialen hyperglykämischen Phase hat der Blutzuckerspiegel 30 Stunden p. c. die Werte der Kontrolltiere wieder erreicht und 72 Stunden p. c. liegt er deutlich darunter. Die hypoglykämische Phase weist auf eine drohende Erschöpfung der Glykogen- und Glucosereserven im Organismus bei unzureichender Gluconeogenese in der Leber hin.

Unter hypoxischen Bedingungen wird das Enzymsystem der inneren Atmung geschädigt. Der Organismus versucht durch gesteigerte anaerobe Glykolyse sein Energiepotential zu sichern (ZIEGLER und DRESSLER, 1971; BUDDECKE, 1977).

Der erste sauerstoffabhängige Schritt im Kohlenhydratabbau vom Pyruvat zum Acetyl-Coenzym A ist blockiert (KOSLOWSKI und DOMRES, 1980). Dadurch steigt der Lactatspiegel an und es resultiert ein erhöhter Lactat/Pyruvat-Quotient (VERAGUT, 1971).

Im Verbrennungsschock sind außerdem die Enzyme des Citratcyclus wie Citratsynthase, Isocitrat-Dehydrogenase, alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase und Malat-Dehydrogenase in ihrer Aktivität gehemmt. Die ATP-Synthese wird insuffizient und somit entsteht ein Mangel an verwertbarer Energie (DOMRES, 1977).

3.2.3 Lipidstoffwechsel

BAUER (1977) fand acht Stunden nach einer experimentellen Verbrennung von 20 % der Körperoberfläche mit 250 °C alle untersuchten Parameter des Lipidstoffwechsels im Serum signifikant erhöht. Dies resultiert sowohl aus einer gesteigerten Lipolyse als auch aus einer vermehrten Synthese einzelner Parameter in der Leber. Unter Cortisol- und Katecholamineinfluß werden die Lipiddepots mobilisiert (BUDDECKE, 1977).

Infolge gesteigerter beta-Oxydation der freien Fettsäuren und Blockierung des Citratcyclus fällt vermehrt Acetyl-CoA an. Acyl-CoA-Thioester verhindern durch Hemmung der Citrat-Synthase den weiteren Abbau des Acetyl-CoA im Citratcyclus. Außerdem hemmen sie die Acetyl-CoA-Carboxylase und damit die Fettsäuresynthese. Das vermehrt anfallende Acetyl-CoA führt zur Aktivierung des 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-Cyclus (HMG-Cyclus) und erklärt die Ketonämie im Verbrennungsschock (BUDDECKE, 1977; KOSLOWSKI et al., 1977). Ein späterer Abfall der Ketonkörperkonzentration kann am ehesten mit einer besseren Utilisation gedeutet werden (DOMRES, 1977).

3.3 Gehirn

3.3.1 Anatomie der Blut-Hirn-Schranke

Im Gehirn werden Blutbahn und Gewebe durch eine spezifische Barriere, die Blut-Hirn-Schranke getrennt. Sie ist ein Schutzmechanismus zur Aufrechterhaltung des inneren Milieus im Zentralnervensystem. Von der Blut-Gewebe-Schranke der übrigen Organe unterscheidet sie sich durch eine niedrigere und differenziertere Permeabilität.

Intravenös applizierter Vitalfarbstoff verteilt sich gleichmäßig im Körper und färbt bis auf das Gehirn alle Gewebe und Organe des Körpers an. Nur der Plexus chorioideus färbt sich, da aus dessen Kapillaren Vitalfarbstoff austritt (BIESOLD und MATTHIES, 1977; POCHE, 1977).

Die durch "tight junctions" verbundenen Endothelien der Hirnkapillaren gestatten eine Passage der Tracersubstanz nicht. Da sie kontinuierlich überlappende Grenzen bilden, verhindern sie die interzellulären Bewegungen von proteinösen Substanzen.

Ebenfalls eine wichtige Schrankenfunktion üben die Basalmembran hinter den Endothelzellen und vor allem die Gliafüßchen der Astrozyten aus, die der Basalmembran dicht aufsitzen.

Im Gehirn übernehmen die Astrozyten die Funktion von Flüssigkeitsräumen zwischen Blut und Parenchymzellen, eine Funktion, die in den übrigen Organen dem interstitiellen Bindegewebe zukommt (EISELE, 1980).

Während für einen Teil der Stoffe ein schneller Austausch zwischen Blutbahn und Hirngewebe nachzuweisen ist, treten andere auch bei erhöhten Blutspiegeln nur sehr begrenzt in das Hirngewebe ein.

- Nach dem Prinzip der Diffusion erfolgt der Transport von Wasser, Harnstoff und Gasen.
- Durch erleichterte Diffusion, auch als carriervermittelter Transport bezeichnet, werden Glucose, Aminosäuren und Ionen ins Hirngewebe transportiert (BIESOLD und MATTHIES, 1977).
- Ein aktiver Transport, also ein energieabhängiger Prozeß, ist die Natrium-Kalium-Pumpe, bei dem Natriumionen aus und Kaliumionen in die Zelle transportiert werden (RAPOPORT, 1966).

Auf die Verfügbarkeit von Glucose für die Hirnzellen hat Insulin keinen Einfluß (BUDDECKE, 1977).

3.3.2 Physiologie der cerebralen Durchblutung

Wie kein anderes Organ ist das Gehirn auf die kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff und Glucose aus dem Blut und damit auf einen weitgehendst intakten Hirnkreislauf angewiesen.

Die Hirndurchblutung beträgt ungefähr 50 ml/min x 100 g; das sind beim Erwachsenen ca. 15 % des Herzzeitvolumens. Allein 20 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs entfallen unter Ruhebedingungen auf das Gehirn (WITZLEB, 1977).

Unter physiologischen Bedingungen wird die Hirndurchblutung über einen weiten Blutdruckbereich (60 bis 160 mmHg) konstant gehalten. Diese Autoregulation hat eine myogene, eine metabolische und eine neurogene Komponente.

Die myogene Komponente bewirkt eine Weiterstellung bei abnehmendem und eine Engerstellung der Gefäße bei zunehmendem Perfusionsdruck.

Mit Gefäßkonstriktion bei O_2-Zunahme oder CO_2-Abnahme und mit Gefäßdilatation bei O_2-Abnahme oder CO_2-Zunahme reagiert die metabolische Komponente. Auf eine azidotische Stoffwechsellage in den Gefäßwänden reagiert sie mit Gefäßerweiterung bis Atonie.

Die Koordination der Gefäßreaktionen des gesamten Gehirns erfolgt durch die neurogene Komponente, die von den vegetativen Zentren des Stamm- und Zwischenhirns beeinflußt wird.

Außerdem weisen die Hirnarterien rhythmische, autonome Kontraktionswellen auf, die wahrscheinlich durch rhythmische Stoffwechselveränderungen verursacht werden (GOBIET, 1979; EISELE, 1980).

3.3.3 Der Hirnstoffwechsel

Unter physiologischen Bedingungen findet man im Zentralnervensystem einen respiratorischen Quotienten von eins, d.h. daß hauptsächlich Kohlenhydrate zur Energiegewinnung dienen (BUDDECKE, 1977).

Ungefähr 2/3 der im Blut zirkulierenden Glucose benötigt das Gehirn in Ruhe (YOUNG and SCRIMSHAW, 1971). Durch anaerobe Glykolyse ist keine ausreichende Energieversorgung möglich und zur Gluconeogenese ist das Gehirn so gut wie nicht fähig (KARLSON, 1980). Da der Glykogengehalt des Gehirns außerordentlich gering ist, spielt für die Aufrechterhaltung der Aktivität des Nervensystems eine konstante und ausreichende Glucose- und Sauerstoffzufuhr auf dem Blutwege eine entscheidende Rolle. Um dann die Glucose zu verwertbarer Energie zu metabolisieren, ist ein intakter Citratcyclus sowie eine intakte Atmungskette nötig.

Eine starke Hypoglykämie, wie z. B. am zweiten Tag nach Verbrennungen (DOMRES, 1977), kann zu Verhaltensstörungen, Verwirrungszuständen bis zum Koma und, wenn sie über längere Zeit untherapiert bleibt, eine strukturelle Zerstörung bis zum Tod zur Folge haben (YOUNG and SCRIMSHAW, 1971; BIESOLD und MATTHIES, 1977).

Das Gehirn kann bei Glucosemangel Ketonkörper und Glutaminsäure als alternative Brennstoffe bis zu einem gewissen Umfang metabolisieren. Im Gegensatz zum Herzmuskel kann das menschliche Gehirn keine freien Fettsäuren verbrennen (KARLSON, 1980).

3.3.4 Das Hirnödem

Das Hirnödem bleibt im Detail trotz über 100jähriger Forschung ein Haupträtsel der Klinik. VIRCHOWS erste Beschreibung hebt hervor, daß unter gewissen pathologischen Umständen das Gehirn "naß" wird und an Volumen zunimmt.

Bei der Entwicklung des Hirnödems spielt pathogenetisch eine erhöhte Gefäßpermeabilität eine wesentliche Rolle, einerlei welche Ursache das Ödem hat.

Durch die pathophysiologische Verknüpfung zwischen cerebraler Durchblutung und Hirndruck, und durch anatomische Besonderheiten des Schädelinnenraumes werden die klinischen Symptome des Hirnödems bestimmt.

Auf der bereits 1783 formulierten MONRO-KELLIE-Doktrin basiert der Zusammenhang zwischen Hirnkreislauf und Hirnödem. Sie besagt, daß Gehirn, Liquor und Blut in dem von Schädelkapsel und Wirbelskelett umschlossenen, in seiner Größe praktisch nicht veränderlichen Hohlraum in einem reziproken quantitativen Verhältnis zueinander stehen. Kleine Hirndruckschwankungen können durch verschiedene Schutzmechanismen,

wie Autoregulation des Hirnkreislaufs, vermehrte Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut und den in der Literatur stark umstrittenen Cushing-Reflex kompensiert werden (GOBIET und BOCK, 1974; FUHRMEISTER und BERNDT, 1976).

Bei einem echten Anstieg des intrakraniellen Druckes überschreitet dieser für längere Zeit einen bestimmten Wert und es besteht keine Tendenz zur Normalisierung (GOBIET, 1979).

In der Phase der Druck-Volumen-Kompensation wird das zunehmende Volumen noch durch Verdrängen des Liquors kompensiert und es resultiert nur eine geringe intrakranielle Druckerhöhung. Der Kompensationsphase folgt die Phase der Druck-Volumen-Dekompensation. Weitere Volumenzunahme führt dann zu raschem Hirndruckanstieg. Nur durch Massenverschiebung in Richtung Tentoriumschlitz und Foramen magnum erfolgt jetzt der Druckausgleich. In diesem Stadium kann man bei Liquordruckmessung in vielen Fällen das Auftreten von Druckwellen (Plateau-Wellen) beobachten. Darunter versteht man den raschen Anstieg des Hirndruckes von einem erhöhten Druckniveau auf extrem hohe Werte. Diese Plateau-Wellen entsprechen hämodynamisch maximalen Gefäßerweiterungen aufgrund saurer Stoffwechselprodukte. Bei weiterem Hirndruckanstieg verschwinden die rhythmischen Druckschwankungen, die Autoregulation ist aufgehoben und die vasomotorische Paralyse beginnt. Von diesem Moment an werden die Gefäße druckpassiv entsprechend der Differenz von arteriellem und intrakraniellem Druck durchblutet, bis bei Annäherung der beiden Werte jede Blutströmung sistiert (MEINIG et al., 1978; GOBIET, 1979; GOBIET und BOCK, 1974).

Das histologische Bild des Hirnödems zeigt deutliche Unterschiede zwischen dem Marklager und der grauen Substanz, vor allem der Hirnrinde.

Da die weiße Substanz mit den parallel angeordneten myelinhaltigen Fasern gegenüber dem Influx von extravasierter Flüssigkeit weniger Widerstand bietet, erlaubt sie eine Expansion des extrazellulären Raumes und damit eine Ansammlung der Ödemflüssigkeit (HIRANO, 1969; CERVOS-NAVARRO und SCHNEIDER, 1980). Die Oligodendroglia zeigt erhöhte Empfindlichkeit mit durchweg regressiven Veränderungen gegen ein Ödem, während die Astrozyten im Marklager seltener als die der Rinde eine Schwellung des Zytoplasmas zeigen.

Elektronenmikroskopische Befunde ergaben, daß beim Hirnödem in der Rinde keine wesentliche extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung vorliegt, da die Zytoarchitektonik des cerebralen Kortex genügend mechanischen Widerstand bietet. Die Lokalisation der Flüssigkeitsvermehrung ist hier im wesentlichen auf die protoplasmatischen Astrozyten beschränkt, wobei die Schwellung ihrer Endfüße enorme Ausmaße annehmen kann. Die Nervenzellen und die Oligodendroglia zeigen keine ausgeprägten Veränderungen (CERVOS-NAVARRO und SCHNEIDER, 1980).

Neben dem Schock kommt auch dem Hirn- und Lungenödem bei den Frühtodesfällen nach Verbrennung eine gewisse Bedeutung zu. DUPUYTREN beschrieb 1832 als erster Hirnveränderungen nach Verbrennungen. Damals hatte er schon autoptisch den Verdacht auf Hirnödem.

Nach KOSLOWSKI et al. (1977) spielt die Freisetzung der Permeabilitätsfaktoren Histamin, Serotonin und Bradykinin sowie von Proteasen und Proteolyseprodukten eine wichtige Rolle. Auch in der Hypoosmolarität des Blutes, die zur Flüssigkeitsaufnahme der Erythrozyten führt und damit zum Anstieg des Hämatokrits und Strömungswiderstandes, liegt eine Ursache für das Hirnödem. Weiterhin steht der Einfluß verbrennungsspezifischer Toxine zur Diskussion.

Wenn ein Patient mit schweren Verbrennungen im Verlauf des ersten Tages nach dem Trauma somnolent wird, kann dies Ausdruck eines Hirnödems sein (EMERY and REID, 1962; ZELLWEGER, 1981). Nicht selten kann ein Hirnödem im akuten Verbrennungsschock auftreten und auch die unmittelbare Todesursache sein. NÜBEL (1980) fand bei 4/5 von 30 verstorbenen Verbrennungsverletzten Zeichen des erhöhten Hirndrucks bis zum schweren Hirnödem.

GIBSON und BROWN (1944), WALKER und SHENKIN (1945), EMERY und REID (1962) und BASCH und FAZEKAS (1970) fanden bei ihren Untersuchungen nach Verbrennungen ebenfalls ein Hirnödem.

NÜBEL (1980) und HACKER (1982) stellten bei Ratten nach einer 20 %igen Verbrennung mit 250 °C schon nach 12 Stunden p. c. einen signifikanten Anstieg des Feuchtigkeitsgehaltes im Gehirn fest. Das Maximum liegt in den Untersuchungen von HACKER 48 Stunden p. c.. Beide konnten keinen gleichzeitigen Anstieg der Natriumkonzentration im Gehirn nachweisen. Da nach 12 Stunden und 24 Stunden ein signifikant vermehrter Gehalt an ATP gefunden wurde, kann eine Störung der Natrium-Kalium-Pumpe nicht angenommen werden. Dies wird unterstützt durch die Feststellung von SOLOGUB et al. (1976) bei Verbrennungsverletzten, daß im Gegensatz zur Haut, Muskulatur und Leber die Durchblutung des Gehirns ein bis drei Stunden nach dem Trauma zunimmt und erst präfinal bei letalem Ausgang steil abfällt. Außerdem fand MAUCHER (1980) 12 Stunden p. c. einen verminderten Lactat/Pyruvat-Quotienten, der den Reduktionszustand des $NAD^+/NADH + H^+$-Systems widerspiegelt.

Aufgrund dieser Ergebnisse darf angenommen werden, daß das Gehirn nur in geringem Maße oder gar nicht von Sauerstoffmangel nach einem Verbrennungstrauma bedroht ist. Damit scheidet eine cerebrale Hypoxie als Ursache für das Hirnödem

höchstwahrscheinlich aus und muß in der generalisierten Permeabilitätserhöhung der Gefäße und in denkbaren Membranschäden gesucht werden.

3.4 Citratcyclus

Der Citratcyclus, auch Tricarbonsäurecyclus oder Krebs-Cyclus genannt, hat eine zentrale Position im Intermediärstoffwechsel. Auf eine Reihe von Stoffwechselschritten verteilt, umfaßt er die Prozesse des oxydativen Abbaues der Kohlenstoffketten von Proteinen, Kohlenhydraten und Lipiden. Seine Zwischenprodukte und die an ihrer Bildung beteiligten Enzyme sind entscheidend an anabolen Stoffwechselsequenzen beteiligt (Synthese von Aminosäuren, Purin, Pyrimidin, Porphyrin, Fettsäuren und Kohlenhydraten).

Seine Lokalisation in der Matrix der Mitochondrien bringt ihn in unmittelbare Nachbarschaft zur Atmungskette, der er den Wasserstoff für die biologische Oxydation liefert (BUDDECKE, 1977).

3.4.1 Biochemische Grundlagen

Bei ausreichender Sauerstoffversorgung führt die Glykolyse nur bis zum Pyruvat. Beim Abbau von Alanin, Cystein und von Glycin über Serin entsteht ebenfalls Pyruvat.

Pyruvat penetriert in die Mitochondrien und unterliegt dort einer oxydativen Decarboxylierung durch ein Multienzymsystem. Das gebildete Acetyl-Coenzym A reagiert in Anwesenheit von Citrat-Synthase mit Oxalacetat zu Citrat und wird somit in den Cyclus eingeschleust.

Citrat wird über cis-Aconitat und Isocitrat zu alpha-Ketoglutarat decarboxyliert. Durch ein Multienzymsystem wird alpha-Ketoglutarat zum Succinyl-Coenzym A decarboxyliert und

anschließend in Succinat umgewandelt unter Bildung eines energiereichen Nucleotids (GTP). Über Fumarat, Malat und dessen anschließende Oxydation zu Oxalacetat wird der Cyclus geschlossen (KARLSON, 1980).

Der Citratcyclus funktioniert nur, wenn seine reduzierten Coenzyme in der Atmungskette oxydiert werden, denn sie liegen lediglich in katalytischen Mengen vor.

Zur direkten Energiegewinnung dient der Krebs-Cyclus nicht (nur ein Mol GTP pro Mol Acetyl-Coenzym A); dies geschieht in Form von ATP-Bildung in der Atmungskettenphosphorylierung (BUDDECKE, 1977).

Unter Umständen können die Zu- und Abflußwege, die neben dem Acetyl-Coenzym A-Eingang bestehen, von Bedeutung sein:

a) Zu- und Abfluß am alpha-Ketoglutarat:
Zu- und abfließen können hier Glutaminsäure, Prolin, Arginin, Histidin, Ornithin und Glutamin. Arginin kommt im Zellkern, Prolin und Hydroxyprolin im Kollagen und Histidin im Hämoglobin vor. Diese Substanzen können aus Strukturen verbrannter Areale und in den autolytischen Zonen frei werden und die Konzentration von alpha-Ketoglutarat im Serum ansteigen lassen.

b) Zu- und Abfluß am Succinyl-Coenzym A:
Isoleucin, Valin, Threonin, Homoserin, Thymin und ungradzahlige Fettsäuren können über Methylmalonyl-Coenzym A zu Succinyl-Coenzym A umgebaut werden. Ein Abflußweg besteht für die Porphyrinsynthese.

c) Zufluß am Fumarat:
Phenylalanin, Tyrosin und Aspartat können hier einfließen.

d) Zu- und Abfluß am Oxalacetat:
Es besteht ein Zufluß von Pyruvat, ein Abfluß zum Phosphoenolpyruvat und ein Gleichgewicht zwischen Oxalacetat und Aspartat.

Die Konzentration und die biologische Halbwertszeit der beteiligten Enzyme und Coenzyme, sowie die Konzentration der Zwischenprodukte regulieren den Substratumsatz des Krebs-Cyclus.

Bei der Regulation des Cyclus scheint die Hemmung der Citrat-Synthase durch die mitochondriale ATP-Konzentration ein Hauptfaktor zu sein (BUDDECKE, 1977). Regulierend soll auch die Citratkonzentration sein (BREMER and DAVIS, 1974).

Weiterhin greift die Konzentration von Oxalacetat regulierend ein, ohne daß ein Einschleusen von Acetyl-Coenzym A in den Cyclus unmöglich ist. Wird es anderswo verbraucht (z. B. Gluconeogenese) kann der Cyclus lahmgelegt werden (KREBS, 1970).

Die Citrat-Synthase wird durch ATP und langkettige Acyl-Coenzym A-Verbindungen gehemmt und benötigt Magnesium- und Manganionen als Cofaktor.

Die Isocitrat-Dehydrogenase wird durch ADP aktiviert und durch ATP und $NADH+H^+$ gehemmt.

Die Succinat-Dehydrogenase wird durch Oxalacetat gehemmt und durch Succinat, Fumarat und Phosphat aktiviert.

Durch Oxalacetat wird auch die Malat-Dehydrogenase inhibiert (BUDDECKE, 1977).

Im Rahmen der Verbrennungskrankheit werden Blockierungen im Citratcyclus zwischen der alpha-Ketoglutarsäure und der Bernsteinsäure (DOLECEK and MAHAFFEY, 1970) und der Citrat-Synthase (CUTHBERTSON, 1970) sowie Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung (DOLECEK and MAHAFFEY, 1970) diskutiert.

3.4.2 Citratcyclus im Gehirn

Der Abbau der Glucose über die Glykolyse und den Krebs-Cyclus stellt für das ZNS die wichtigste Energiequelle dar. Die oxydative Decarboxylierung des Pyruvats ist die wesentlichste Acetyl-Coenzym A-Quelle.

Alpha-Ketoglutarsäure hat im ZNS eine besondere Bedeutung, da von hier aus ein Nebenweg des Krebs-Cyclus, der sog. GABA-Shunt, abzweigt. Nach BIESOLD und MATTHIES (1977) laufen zehn Prozent des Citratcyclus vom alpha-Ketoglutarat über Glutamat, gamma-Aminobuttersäure und Succinosemialdehyd zum Succinat. Gamma-Aminobuttersäure soll Transmittersubstanz inhibitorischer Neurone sein (BUDDECKE, 1977). Der Citratcyclus dient somit neben der Energiegewinnung auch Syntheseleistungen.

Da mit Hilfe der Zonalzentrifugation im Hirngewebe eine größere Zahl von distinkten, sich in ihrer Enzymausstattung unterscheidende Mitochondrienpopulationen nachzuweisen sind, wird die Existenz getrennter Krebs-Cyclen diskutiert. Der eine Cyclus mit relativ großen Pools an Zwischenprodukten ist auf Energiegewinnung ausgerichtet. Der andere Cyclus mit kleineren Metaboliten-Pools vollbringt vorwiegend synthetische Leistungen.

Diese Stoffwechselkompartimente, mit großen und kleinen Metaboliten-Pools, müssen vom Standpunkt der Stoffwechseldyna-

mik aus betrachtet werden. "Groß" und "klein" beziehen sich hier auf die Umsatzgrößen in den Pools (BIESOLD und MATTHIES, 1977).

EMERY und REID (1962), PETERSEN et al. (1965), JAWORSKA und HANC (1965) und HUGHES und COYAFFA (1973) stellten in der Frühphase nach Verbrennungen neurologische Anfälle fest. Sie deuten die Krämpfe als Folge von Elektrolyt- und Wasserverteilungsstörungen (Hirnödem).

Als weitere ursächliche Komponente wäre eine Störung im Zusammenspiel der oben genannten Citratcyclen zu diskutieren. Zwischen ihnen erfolgt Synthese und Abbau der gamma-Aminobuttersäure. Eine Abnahme der gamma-Aminobuttersäurekonzentration führt zu erhöhten Erregbarkeit des ZNS. An Versuchstieren treten nach starker Verminderung der Konzentration an gamma-Aminobuttersäure Krämpfe auf (BIESOLD und MATTHIES, 1977; BUDDECKE, 1977).

3.5 Corticosteroid-Therapie

Aufgrund der lebensrettenden Wirkungen bei drohendem Zusammenbruch vitaler Regulationsmechanismen, wie bei schweren Verbrennungen und anderen lebensgefährdenden Verletzungen bzw. Erkrankungen, finden die Corticosteroide heute eine weitverbreitete Anwendung. Im Gegensatz zur Substitutionsbehandlung endokriner Erkrankungen ist die pharmakodynamische Therapie nichtendokriner Erkrankungen symptomatisch und nicht kausal begründet.

3.5.1 Grundlagen der Corticosteroide

Die chemische Struktur der Corticosteroide ist ein Sterangerüst, ein Cyclophenanthrenringsystem. Die wichtigsten genuinen Corticosteroide sind Cortisol, Corticosteron und Aldosteron. Sie werden in der Nebennierenrinde gebildet,

wobei die Mineralcorticoide in der Zona glomerulosa und die Glucocorticoide in der Zona fasciculata synthetisiert werden (BUDDECKE, 1977).

Zusätzliche Doppelbindungen zwischen Kohlenstoffatomen und die Einführung von Methylgruppen sowie Fluorierungen in bestimmten Stellungen am Cortisolgrundgerüst führen zu einer Verstärkung der antiphlogistischen Eigenschaft und Abnahme der mineralkortikoiden Wirkung. Derartige künstliche Abänderungen liegen auch dem Dexamethason zugrunde (FRAHM, 1976).

Zahlreiche Wirkungen der Glucocorticoide ergeben sich daraus, daß sie die Synthese spezieller Enzyme stimulieren. Dafür sind biochemische Vorgänge im subzellulären Bereich verantwortlich.

Nach heute gültiger Vorstellung diffundieren Glucocorticoide passiv durch die Zellmembran und binden sich dort an spezifische Rezeptoren (BAXTER et al., 1972; LEVINSON et al., 1972; NEUMANN und SCHENCK, 1977). Dieser Corticosteroid-Rezeptor-Komplex dringt in den Zellkern vor und tritt in eine reversible Bindung mit spezifischen Orten des Kernchromatins ein und leitet über eine Transkription der DNA zur RNA die Biosynthese bestimmter Proteine in den Ribosomen ein (BAXTER et al., 1972).

Da erst die Proteinsynthese die spezifischen Corticoideffekte hervorruft, verstreicht zwischen Steroid-Gabe und biologischer Wirksamkeit eine bestimmte Zeit. Solange noch RNA und Proteine vorhanden sind, wird der Effekt andauern, auch wenn das Corticoid den Organismus schon verlassen hat.

Neben diesem spezifischen Steroid-Effekt unterscheidet man noch einen unspezifischen Effekt der Steroide. Steroide setzen sich in den Membranen von Zellen und Organellen fest,

greifen dadurch in den Ionenfluß ein, interferieren mit membrangebundenen Enzymen und Rezeptoren und verändern die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Membranen. Für diesen Effekt sind allerdings hohe Steroid-Konzentrationen nötig (HARDING, 1980).

Gerade dieser Wirkungsmechanismus, durch den auch die Kapillaren abgedichtet werden, spielt in der Prävention des Hirnödems, auch nach Verbrennungen, eine wesentliche Rolle. Außerdem werden durch diesen Effekt Lysosomenmembranen stabilisiert und damit die Freisetzung von Hydrolasen und Proteasen verhindert.

Durch den spezifischen Steroid-Effekt werden die bekannten Wirkungen der Glucocorticoide auf den Intermediärmetabolismus vermittelt. Im Eiweißstoffwechsel überwiegen die katabolen Schritte. Die lipolytische Aktivität von ACTH, Adrenalin und Glucagon wird gefördert und durch eigene lipolytische Wirkung kommt es zur generellen Fetteinschmelzung im Organismus. Die freien Fettsäuren werden durch Insulineinwirkung wieder im Fettgewebe eingebaut und zwar vorwiegend am Körperstamm. Glucocorticoide steigern die Gluconeogenese und die Glycogensynthese. Der Blutglukosespiegel steigt an und es kommt zum meist problemlos verlaufenden Steroiddiabetes (WELLHÖNER, 1976).

An Nebenwirkungen einer kurzzeitigen, hochdosierten Corticosteroid-Therapie sei nur die zumeist funktionelle Auswirkung auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System angeführt. Das supprimierte System erholt sich rasch. KARITZKY et al. (1980) stellten fest, daß sieben Tage nach Beendigung einer hochdosierten Dexamethason-Therapie (40 mg i. v. initial nach Schädel-Hirn-Trauma, dann während sieben Tage 6 x 2 mg/d i. v., am 9. und 10. d 3 x 2 mg p. o.) unter induziertem Streß das System wieder funktionstüchtig ist.

3.5.2 Pharmakologie von Dexamethason

Dexamethason ist ein synthetisches 9 alpha-Fluor-16 alpha-methyl-prednisolon mit einer relativen antiinflammatorischen Wirkung von 25, einer relativen Glucocorticoidwirkung von 30 und nahezu keiner Mineralcorticoidwirkung (alle Angaben beziehen sich auf Cortisol = 1).

Die Resorption von Dexamethason nach intramuskulärer Applikation erfolgt bei Ratten rasch und nahezu vollständig. Die Kurven für die Elimination aus dem Blut sind für intramuskuläre und intravenöse Applikation fast identisch (STEINER und BÜHRING, 1978). Corticoidphosphatester werden auch beim Menschen relativ schnell aus intramuskulären Depots resorbiert, wobei 60 Minuten nach der i. m. Applikation maximale Blutspiegel erreicht werden (MERCK, 1981).

Die Esterspaltung von Dexamethasonphosphat verläuft in vivo schnell. Fünf Minuten nach intravenöser Applikation werden bei Ratten weniger als fünf Prozent der veresterten Substanz im Serum nachgewiesen (STEINER und BÜHRING, 1978). Beim Menschen erscheinen zehn Minuten nach der Injektion des Esters maximale Blutspiegel des freien Dexamethasonalkohols. Da in vitro die Hydrolyse im Vollblut 25mal langsamer erfolgt als in vivo, wird vermutet, daß die Esterspaltung hauptsächlich intrazellulär, vermutlich in stark durchbluteten Organen wie Leber und Niere stattfindet (MERCK, 1981).

Ungefähr 80 % von Dexamethason werden an Plasmaproteine (Albumine) gebunden (VARMA and MULAY, 1980).

Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 200 Minuten. Die biologische Halbwertszeit ist erheblich länger (NEUMANN und SCHENCK, 1977).

Glucocorticoide passieren die Blut-Hirn-Schranke, diffundieren ins Hirngewebe und in die Liquorflüssigkeit. Der Liquorspiegel von Dexamethason erreicht vier Stunden nach intravenöser Injektion ein Maximum. Anschließend fällt der Spiegel langsam ab und 24 Stunden nach Applikation sind immer noch ca. 2/3 der maximalen Konzentration vorhanden (FUHRMEISTER und BERNDT, 1976).

Die Elimination von Glucocorticoiden aus dem ZNS erfolgt langsamer als die aus dem Plasma (MCEWEN et al., 1968; MURPHY et al., 1967; WALKER et al., 1971).

Dexamethason wird bei Tieren und beim Menschen hauptsächlich unverändert durch die Niere ausgeschieden. Nur ein kleiner Anteil wird beim Menschen hydriert bzw. hydroxyliert, wobei als Hauptmetaboliten 6-Hydroxydexamethason und 20-Dihydrodexamethason entstehen. 30 - 40 % der Dexamethasonmoleküle werden in der menschlichen Leber an Glucuronsäure oder Schwefelsäure gebunden und in dieser Form über die Nieren ausgeschieden. Die Ausscheidung einer einmal applizierten Dexamethasondosis erfolgt beim Tier und beim Menschen innerhalb 24 Stunden nahezu vollständig (MERCK, 1981).

3.5.3 Allgemeine Pharmakokinetik von Medikamenten im Verbrennungspatienten

Resorption, Verteilung, Metabolismus und renale Ausscheidung eines Pharmakons stehen in Beziehung zu seinen physikochemischen Eigenschaften und zu dem pathophysiologischen Zustand des Patienten. Diese mannigfaltigen Zusammenhänge und die komplexen Vorgänge im Organismus eines Verbrennungspatienten lassen die veränderte Pharmakokinetik von Medikamenten nur schwer beurteilen.

Der erhöhte periphere Gefäßwiderstand und der verminderte cardiale output im zunehmenden Schockgeschehen verschlechtern die Verteilung von Medikamenten im Gefäßsystem.

Infolge der erhöhten Gefäßpermeabilität verlassen ungebundene und an Albumine gebundene Pharmaka die Blutbahn. Außerdem wirkt sich der zunehmende Albuminverlust auf die Bindungskapazität für Medikamente aus.

Je nach Beeinträchtigung der Leberzellfunktion ist der Metabolismus von Pharmaka verändert; ebenso je nach Nierenfunktion die Elimination (SAWCHUK and RECTOR, 1980).

Wie nun die Pharmakokinetik von Dexamethason im Verbrennungspatienten ist, bleibt schwer zu beurteilen.

VARMA und MULAY (1980) untersuchten an Ratten bei proteinarmer Ernährung die antiphlogistische Wirkung von Dexamethason. Trotz nahezu unveränderter Pharmakokinetik stellten sie eine Abnahme dieser Wirkung von Dexamethason fest. Sie diskutieren eine Störung der molekularen Interaktionen von Glucocorticoiden bei Proteinmangel.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Untersuchungsmaterial

Als Versuchstiere dienten SPF-Sprague-Dawley-Ratten vom Stamm Wistar mit einem Durchschnittsgewicht von 342 g von der Versuchstierzuchtanstalt WILLI GASSNER, 8741 Sulzfeld. Die Tiere wurden zur Normalisierung der physiologischen Funktionsabläufe ca. 10 Tage vor Versuchsbeginn in Gruppenkäfigen zu 3 - 4 Tieren gehalten (GÄRTNER und STOLL, 1972). Während des gesamten Versuchsablaufes konnten die Tiere Nahrung (Trockenfutter Altromin) und Wasser ad libitum aufnehmen. Die Raumtemperatur betrug 22 - 26 °C.

Der Versuchsaufbau ergab eine Einteilung der Tiere in 4 Gruppen:

Verbrennung und Dexamethasontherapie:

12 h — einmalige Dexamethasongabe (2 mg/kg KG) unmittelbar nach der Verbrennung.
Organentnahme 12 h p. c.

24 h — zweimalige Dexamethasongabe (2 mg/kg KG), einmal unmittelbar nach der Verbrennung und 12 h p. c.
Organentnahme 24 h p. c.

48 h — dreimalige Dexamethasongabe, einmal unmittelbar nach der Verbrennung (2 mg/kg KG), 12 h p. c. (2 mg/kg KG) und 24 h p. c. (1,3 mg/kg KG).
Organentnahme 48 h p. c.

7 d — dreimalige Dexamethasongabe, einmal unmittelbar nach der Verbrennung (2 mg/kg KG), 12 h p. c. (2 mg/kg KG) und 24 h p. c. (1,3 mg/kg KG).
Organentnahme 7 d p. c.

4.2 Kontrollgruppen

Zum Vergleich dienten zusätzlich die verbrannten unbehandelten und unverbrannten unbehandelten Ratten von HACKER (1982) und OEHLER (1981).

Der Versuchsaufbau ergab bei ihnen ebenfalls eine Einteilung der Tiere in 4 Gruppen:

Verbrennung ohne Therapie:

12 h p. c. Organentnahme
24 h p. c. Organentnahme
48 h p. c. Organentnahme
7 d p. c. Organentnahme

Die Messungen entfielen bei den während des Versuchs verstorbenen Ratten.

4.3 Verbrennungsmethode

4.3.1 Verbrennen der Tiere

Nach intraperitonealer Injektion von 5 mg (0,1 ml) Nembutal pro 100 g Körpergewicht wurden die Ratten gewogen. Anschliessend wurden die Tiere bis auf Hals, Kopf und Extremitäten mit einer Schermaschine geschoren. Die Haut wurde am Bauch zweimal im rechten Winkel zur Längsachse des Tierkörpers inzidiert, dabei wurden etwa 2 je 3 cm lange Schnitte in Höhe der vorderen und hinteren Extremitäten gesetzt. Nach stumpfer Unterminierung des Fells wurde in den entstandenen Tunnel ein Plastiklineal eingeführt (30 x 4,2 x 0,3 cm). Analog hierzu wurde am Rücken verfahren.

Zum Ausschluß von thermischen Schäden innerer Organe wurde das Lineal an beiden Enden auf 2 ca. 8 cm hohe Holzklötze gelegt, so daß das Tier frei am Plastiklineal hing.

Bei der standardisierten Versuchsanordnung wurde ein auf 250 °C erhitzter Kupferstempel auf Bauch und Rücken der Versuchstiere auf je 2x 20 qcm (= 40 qcm) pro Körperseite 30 Sekunden lang gepreßt. Hierbei sorgte das entkettete Gewicht des Druckbelastungsgestells für gleiche Andrucksbedingungen des Kupferstempels.

Dieses thermische Trauma entspricht einer Verbrennung dritten Grades.

Nach der Entfernung des Lineals wurden die Incisionsstellen mit Wundklammern der Firma AESCULAP verschlossen.

Dieses Verbrennungsmodell wurde schon 1976 von DOMRES benutzt und in sämtlichen Folgearbeiten als Standardmodell verwendet (DOMRES, 1977).

4.3.2 Berechnung der Körperoberfläche

Die Körperoberfläche wurde nach MEEH (1879) und RUBNER (1883) berechnet:

$$O = K \sqrt{a}$$

wobei

O = Oberfläche in qcm

a = Körpergewicht in g

K = tierspezifische Konstante, für Ratten K = 9,13

Bei einem durchschnittlichen Gewicht von 342 g ergibt sich hierbei eine Körperoberfläche von 447,4 qcm.

Die Verbrennungsfläche von 80 qcm entspricht dann also 17,9 % der Körperoberfläche. Nach WEHR et al. (1973) kontrahiert sich während des Verbrennungsvorganges die Haut. Dies hat zur Folge, daß eine um ca. 10 % größere Fläche verbrannt wird. Es kann also von einer ca. 20 %igen Verbrennung der Körperoberfläche ausgegangen werden.

4.4 Behandlung mit Dexamethason

P. c. wurde eine parenterale systemische Steroidbehandlung mit hohen Dosen Dexamethason - 21 - Orthophosphat angewandt. Handelspräparat Fortecortin von der Firma E. MERCK.

Für eine Ratte mit 300 g Körpergewicht ergeben sich folgende Injektionsmengen:

0,15 ml Dexamethasonphosphat bei einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht

0,10 ml Dexamethasonphosphat bei einer Dosierung von 1,3 mg/kg Körpergewicht

Diese Angaben beziehen sich auf Dexamethasonphosphat. Zur Berechnung der reinen Dexamethasondosis muß der Orthophosphatanteil abgezogen werden (4 mg Dexamethasonphosphat entsprechen 3,33 mg Dexamethason).

4.4.1 Applikationsschema

Die Applikation erfolgte intramuskulär.

Dosierungsschema:

Gruppe	12 h	24 h	48 h	7 d
Versuchsbeginn (Trauma)	XX	XX	XX	XX
12 h p. c.	E	XX	XX	XX
24 h p. c.		E	X	X
48 h p. c.			E	
7 d p. c.				E

XX = 2,0 mg/kg KG Dexamethasonphosphat
X = 1,3 mg/kg KG Dexamethasonphosphat
E = Organentnahme

4.5 Organentnahme

Mit der gleichen Technik und derselben Dosis Nembutal (Pentobarbital) wie bei der Verbrennung (5 mg/100 g KG) wurden die Versuchstiere erneut narkotisiert. Nach Eintreten der Narkose wurden die Tiere in Bauchlage auf einer Korkunterlage an den Extremitäten fixiert.

4.5.1 Hirnentnahme

Es wurde ein ca. 2 cm langer Hautschnitt am caudalen Schädelende quer zur Längsachse des Tieres gesetzt. Anschließend Unterminierung der Haut bis zur Schädelspitze. Ein weiterer Schnitt wurde noch am rechten Schädelrand bis zur Schädelspitze gelegt. Der somit entstandene Hautlappen wurde zur Seite weggeklappt. Nach dem Durchtrennen der Nackenmuskulatur wurde sogleich mit einer spitzen Knochenschere in das Foramen magnum eingegangen und dann möglichst zwischen den Hemisphären craniotomiert. Noch mit der gleichen Schere konnte der Schädel aufgeklappt werden. Mit einem scharfen Löffel wurden daraufhin jeweils eine Hemisphäre samt der dazugehörigen Kleinhirnhälfte herausgenommen und umgehend in einem Plastikgefäß mit flüssigem Stickstoff bei -196 °C eingefroren.

Bei diesem Verfahren waren vom Eindringen mit der Schere ins Foramen magnum bis zum Einfrieren des Gehirns ca. 10 Sekunden nötig.

Unter anderem wurden Herz und Leber ebenfalls für biochemische Analysen entnommen.

4.6 Abkühlung

In einem mit flüssigem Stickstoff gefüllten Plastikbecher wurden jeweils 4 Gehirne derselben Gruppe gepoolt.

Die Deckel der Plastikbecher waren perforiert und mit einer Drahtschlaufe versehen. Die auf diese Weise verschlossenen Plastikbecher wurden in 10 Liter fassende, ebenfalls mit flüssigem Stickstoff gefüllten Dewar-Gefäße bis zur laborchemischen Aufarbeitung gelagert.

Die Probleme, die mit der Gewebeentnahme bei Versuchstieren auftreten und die speziellen Probleme der Gefriertechnik wurden von VAN DE LOO (1976) und WENZEL (1981) schon ausführlich bearbeitet bzw. beschrieben und können dort im Detail nachgelesen werden.

4.7 Verarbeitung der tiefgefrorenen Proben

Die tiefgefrorenen Organe werden unter ständigem Übergießen mit flüssigem Stickstoff ca. 10 Minuten mit einem Mörser in einer Reibschale bis zur Pulverform homogenisiert. Das Mörsern in flüssigem Stickstoff verhindert ein Auftauen der Proben und damit ein Weiterlaufen der geblockten Stoffwechselvorgänge.

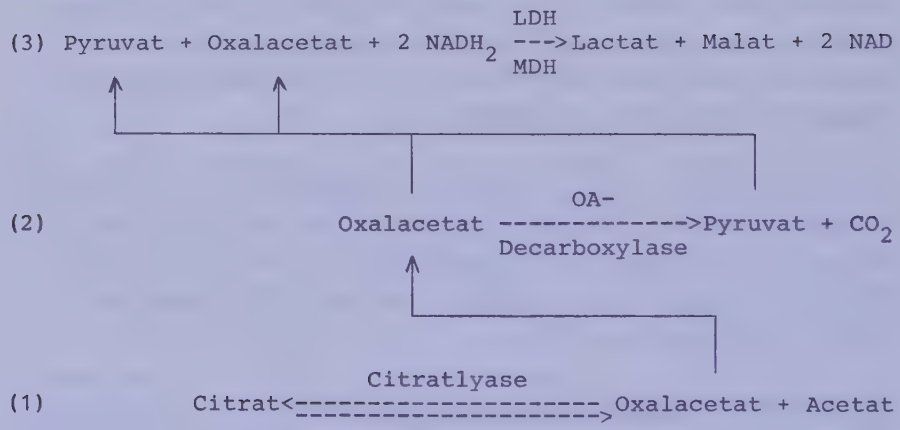
Das Pulver wird dann in den für die chemischen Bestimmungen notwendigen Mengen abgewogen.

Für die Bestimmung von Citrat, Isocitrat und alpha-Ketoglutarat sind je 2,5 g und von Fumarat und Malat sind 1 g Gewebe notwendig.

4.8 Chemische Bestimmungsmethoden

4.8.1 Bestimmung von Citrat

Prinzip:



Die Abnahme der NADH-Konzentration, gemessen an der Abnahme der Extinktion bei 340 nm, ist ein Maß für die umgesetzte Citratmenge.

Lösungen:

I. $ZnCl_2$/Triäthanolamin-Puffer (0,1 M Tra, pH = 7,6; 0,2 mM $ZnCl_2$):

14,9 g Triäthanolamin in 750 ml Wasser gelöst, mit NAOH auf pH = 7,6 eingestellt, mit Wasser ad 1000 ml verdünnt, in dieser Lösung 0,027 g $ZnCl_2$ gelöst.

II. Reduziertes Nicotinamid - Adenin - Dinucleotid (10 mM beta-NADH):

16 mg NADH - Na_2 und 15 mg $NaHCO_3$ mit 2 ml Wasser gelöst.

III. Lactat - Dehydrogenase/Malat - Dehydrogenase, LDH/MDH je 2 mg Protein pro ml):

0,2 ml LDH + 0,2 ml MDH ad 1 ml mit 3,2 M Ammoniumsulfatlösung verdünnt und gemischt.

IV. Citratlyase, CL (50 - 100 U/ml):

15 mg Enzymprotein mit 1,5 ml Wasser gelöst (63 mg Lyophilisat entsprechen 15 mg Enzymprotein).

Arbeitsweise:

Probenahme:
2,5 g homogenisiertes Gewebe wird mit 5 ml 0,6 N Perchlorsäure denaturiert. Nach dem Zentrifugieren werden 5,5 ml des Überstandes mit ca. 1,1 ml 2 N KOH neutralisiert (pH = 7 - 7,6).

Bestimmungsansatz:
0,1 ml enteiweißte und neutralisierte Probe, 2,8 ml Lösung I, 0,06 ml Lösung II und 0,02 ml Lösung III werden in eine Küvette pipettiert und gut gemischt. Nach ca. 3 Minuten wird die Extinktion E_1 abgelesen. Dann werden 0,02 ml Lösung IV zugegeben und nach ca. 10 Minuten die konstante Extinktion E_2 abgelesen.

$E\ (Citrat) = E_1 - E_2$

4.8.2 Bestimmung von Isocitrat

Prinzip:

$$\text{Isocitrat} + \text{NADP} \xrightarrow[\text{dehydrogenase}]{\text{Isocitrat-}} \text{alpha-Ketoglutarat} + CO_2 + \text{NADPH} + H^+$$

Die Bildung von $NADPH_2$ erfolgt stöchiometrisch zur Isocitratmenge und wird als Extinktionszunahme bei 340 nm gemessen.

Lösungen:

I. Tris-Puffer (0,1 M; pH = 7,4):

24,176 g Tris in 100 ml Wasser gelöst; 0,744 g EDTA-Na_2H_2 x 2 H_2O zugegeben, pH mit 2 N HCl auf 7,4 gebracht (Glaselektrode), mit Wasser ad 500 ml aufgefüllt.

II. Mangansulfat (20 mM):

67,6 mg $MnSO_4$ x H_2O mit Wasser ad 20 ml gelöst.

III. Nicotin-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (ca. 5 mM beta-NADP):

12 mg NADP - Na_2H in 3 ml Tris-Puffer (Lösung I) gelöst.

IV. Isocitratdehydrogenase, ICDH (ca. 8 U/ml):

Handelspräparat mit 56 %igem Glyzerin entsprechend verdünnt.

Arbeitsweise:

Probenahme:
Die zur Bestimmung benötigten 0,3 ml Überstand werden aus dem Überstand der enteiweißten und zentrifugierten Probe beim alpha-Ketoglutarat entnommen. Der Überstand ist dabei noch nicht neutralisiert.

Bestimmungsansatz:
1 ml Lösung I, 0,2 ml Lösung II, 0,05 ml Lösung III, 0,02 ml Lösung IV und 0,08 ml Wasser werden in eine Halbmikroküvette gegeben und gut gemischt. Nach Konstantwerden der Extinktion (höchstens 3 Minuten) wird deren Wert E_1 abgelesen. Dann werden 0,3 ml von der Probe dazugegeben. Nach Ablauf der Reaktion (1 - 2 Minuten) wird die Extinktion E_2 abgelesen.

$$E\ (\text{Isocitrat}) = E_2 - 0{,}94\ E_1$$

4.8.3 Bestimmung von alpha-Ketoglutarat

Prinzip:

$$\text{alpha-Ketoglutarat} + NADH_2 + NH_4^+ \xleftarrow[\text{dehydrogenase}]{\text{Glutamat-}} \text{Glutamat} + NAD + H_2O$$

Pro Mol alpha-Ketoglutarat wird 1 Mol $NADH_2$ oxidiert. Gemessen wird die Abnahme der NADH-Extinktion bei 340 nm.

Lösungen:

I. Phosphat (1,75 M K_3PO_4):

9,3 g K_3PO_4 x 3 H_2O mit Wasser ad 20 ml gelöst.

II. Reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (ca. 8,5 mM beta-NADH):

7 mg NADH-Na_2 mit 1 ml einprozentige $NaHCO_3$-Lösung gelöst.

III. Glutamat-Dehydrogenase, GlDH (4 mg Protein pro ml):

0,2 ml Stammlösung + 0,8 ml 2 M Ammoniumsulfatlösung verdünnt.

Arbeitsweise:

Probenahme:
Es werden 2,5 g Gewebe mit 5 ml 1 N Perchlorsäure denaturiert. 2,5 ml des Überstandes werden mit ca. 0,5 ml K_3PO_4-Lösung versetzt und auf pH = 7 - 8 gepuffert.

Bestimmungsansatz:
Es werden 2 ml der Probe mit 0,025 ml NADH (Lösung II) gemischt und die Extinktion E_1 abgelesen. Dann werden 0,01 ml der GlDH-Suspension (Lösung III) dazugemischt. Nach 3, 5, 7, 9, 11 und 13 Minuten werden die Extinktionswerte abgelesen. Durch Extrapolation dieser Werte auf den Zeitpunkt der GlDH-Zugabe wird die Extinktion E_2 bestimmt.

E (alpha-Ketoglutarat) = $E_1 - E_2$

4.8.4 Bestimmung von Fumarat/Malat

Prinzip:

$$\text{Fumarat} + \text{Malat} + \text{APAD} \xleftrightarrow{\text{MDH}} \text{Oxalacetat} + \text{APADH}_2 + \text{Fumarat}$$

$$\text{Fumarat} + \text{H}_2\text{O} \xleftrightarrow{} \text{Malat}$$

$$\text{Malat} + \text{APAD} \xleftrightarrow{} \text{Oxalacetat} + \text{APADH}_2$$

Die $APADH_2$-Zunahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei Hg 365 nm, ist der Malatmenge proportional.

Lösungen:

Alle Lösungen werden mit frisch zubereitetem, doppelt destilliertem Wasser hergestellt.

I. Glycinpuffer (1 M; pH = 9,5):

7,5 g Glycin + 186 mg EDTA - $NADH_2$ x H_2O in 12 ml 2 N NaOH und 30 ml Wasser lösen. Mit ca. 2 ml 2 N NaOH an der Glaselektrode auf pH = 9,5 einstellen und mit Wasser auf 100 ml auffüllen.

II. 3-Acetylpyridin-Adenin-Dinucleotid (ca. 2,6 mM APAD):

4 mg APAD mit 2 ml Wasser lösen.

III. Malatdeydrogenase, MDH (1 mg Protein/ml):

0,2 ml Stammsuspension mit 0,8 ml der 3,2 M Ammoniumsulfatlösung verdünnen.

Arbeitsweise:

Probenahme:
1 g homogenisiertes Gewebe wird mit 3,25 ml 0,6 N Perchlorsäure denaturiert. Nach dem Zentrifugieren werden 3 ml des Überstandes mit ca. 130 Mikroliter Kaliumcarbonat auf pH 3,5 gebracht.

Bestimmungsansatz:
0,1 ml enteiweißte und neutralisierte Probe, 0,5 ml Lösung I, 0,1 ml Lösung II und 0,28 ml Wasser werden in eine Küvette pipettiert, mit Parafilm abgedeckt und gut gemischt. Die eintretende Extinktionsänderung wird registriert, bis sich Konstanz einstellt (ca. 3 Minuten). Dann werden 0,02 ml MDH (Lösung III) zugesetzt. Die Extinktion wird weiter registriert, bis sich Konstanz einstellt (ca. 30 Minuten).

$E\ (\text{Malat}) = E_2 - E_1$

Danach werden 0,02 ml Fumarase zugegeben.

$E\ (\text{Fumarat}) = E_3 - E_2$

4.9 Statistische Methoden

Bei der statistischen Berechnung der Meßdaten läßt sich eine schiefe Verteilung der Meßwerte feststellen. Aus diesem Grund kann der allgemein übliche T-Test hier nicht verwendet werden, denn dieser Test setzt eine Normalverteilung voraus. Deshalb wurde bei dieser Arbeit der U-Test (Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY) angewandt. Dieser Test setzt voneinander unabhängige Stichproben voraus. Er stellt eines, von der Verteilung unabhängigen und schärfsten Verfahren dar. Mit Hilfe des U-Testes läßt sich ein Unterschied zwischen zwei Meßgruppen auf seine Signifikanz, das heißt auf seine statistische Aussagekraft untersuchen. Es läßt sich damit aussagen, ob der Unterschied mathematisch gesichert, was soviel bedeutet wie signifikant, oder rein zufälliger Natur ist.

Man stellt folgende Nullhypothese auf:

> Die beobachteten Unterschiede sind zufällig.
> Die beiden Stichproben unterscheiden sich in Wirklichkeit nicht voneinander.

Nun prüft man die Wahrscheinlichkeit, die für diese Annahme spricht. Bekommt man durch die statistischen Tests eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Nullhypothese, so sagt man, die Stichproben unterscheiden sich signifikant voneinander.

Die Nullhypothese wurde in den vorliegenden Versuchsreihen verworfen, wenn die Wahrscheinlichkeit für ihr Zutreffen höchstens 5 % betrug. Das heißt, das Signifikanzniveau, das in den Versuchen noch als wesentlich angesehen wurde, war $p < 0,05$.

Abkürzungen für die statistischen Auswertungen

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Abkürzungen für die statistischen Auswertungen verwendet:

$\bar{x}$	Mittelwert
S	Standardabweichung
$S_{\bar{x}}$	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
n	Anzahl der Werte pro Gruppe
n. s.	nicht signifikant
p	Signifikanzwahrscheinlichkeit im U-Test
p^+	Signifikanzwahrscheinlichkeit im Aspin-Test; nur bei Werten von OEHLER (1981) und HACKER (1982)
h+	Stundenangabe, Dexamethason-Therapie
h-	Stundenangabe, keine Dexamethason-Therapie

5 ERGEBNISSE

5.1 Letalität

Letalität von männlichen Ratten nach Verbrennung und Dexamethason-Therapie

Zeitintervall	0 - 12h	12h - 24h	24h - 48h	48h - 3d
Tote	4	6	19	15
Bezugskollektiv	66	66	66	66
Prozentsatz	6,06	9,09	28,8	22,73

Zeitintervall	3d - 4d	4d - 5d	5d - 6d	6d - 7d
Tote	14	3	5	0
Bezugskollektiv	66	66	66	66
Prozentsatz	21,21	4,55	7,58	0

Beschreibung:

Es wurden insgesamt 436 männliche Ratten nach der dargestellten Methode verbrannt und mit Dexamethason therapiert. Davon verstarben 66 Tiere während des Versuches, also verstarben während den ersten sieben Tagen 15,14 % der verbrannten Tiere. Davon entfallen auf den 1. Tag nach der Verbrennung 15,15 %, auf die ersten beiden Tage 43,95 %.

Letalität von männlichen Ratten nach Verbrennung, keine Dexamethason-Therapie (HACKER, 1982)

Zeitintervall	0 - 12h	12h - 24h	24h - 48h	48h - 3d
Tote	3	43	192	19
Bezugskollektiv	269	269	269	269
Prozentsatz	1,1	16,0	71,3	7,0

Zeitintervall	3d - 4d	4d - 5d	5d - 6d	6d - 7d
Tote	4	4	2	2
Bezugskollektiv	269	269	269	269
Prozentsatz	1,5	1,5	0,8	0,8

Beschreibung:

Anläßlich dieser experimentellen Untersuchungen wurden insgesamt 869 männliche Ratten nach dem selben Modell verbrannt. Davon verstarben 269 Tiere während des Versuches, also verstarben während den ersten sieben Tagen 30,95 % der verbrannten Tiere. Davon entfallen auf den 1. Tag nach der Verbrennung 17,1 %, auf die ersten beiden Tage 88,4 %.

Letalität von weiblichen Ratten nach Verbrennung und Dexamethason-Therapie

Zeitintervall	0 - 12h	12h - 24h	24h - 48h	48h - 3d
Tote	4	58	68	1
Bezugskollektiv	133	133	133	133
Prozentsatz	3	43,61	51,13	0,75

Zeitintervall	3d - 4d	4d - 5d	5d - 6d	6d - 7d
Tote	2	0	0	0
Bezugskollektiv	133	133	133	133
Prozentsatz	1,5	0	0	0

Beschreibung:

Bei diesen Tierexperimenten wurden insgesamt 177 weibliche Ratten verbrannt und mit Dexamethason therapiert. Davon verstarben 133 Tiere während des Versuches, also verstarben während den ersten sieben Tagen 75,14 % der verbrannten Tiere. Davon entfallen auf den 1. Tag nach der Verbrennung 46,61 %, auf die ersten beiden Tage 97,74 %.

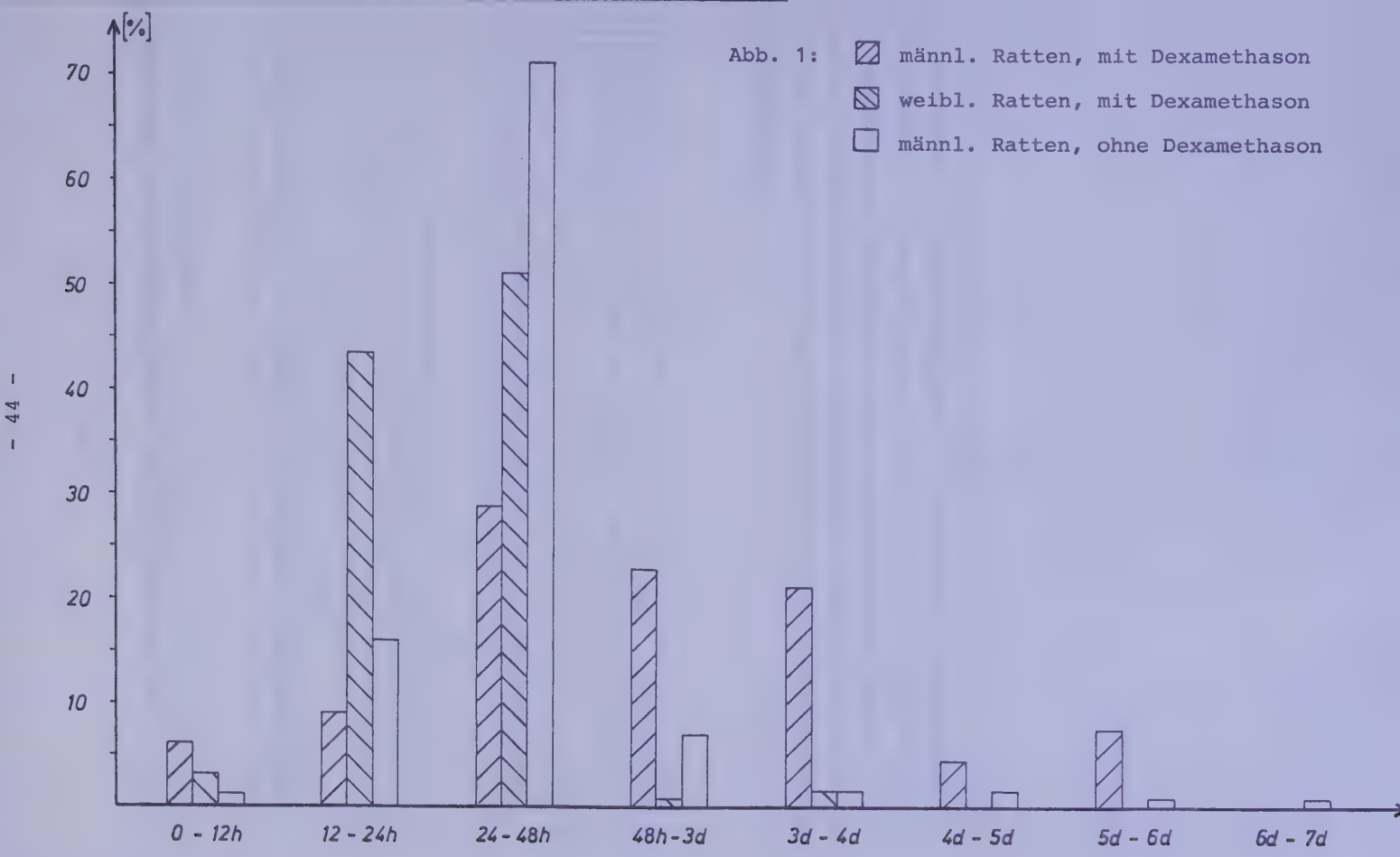


Abb. 1: männl. Ratten, mit Dexamethason
weibl. Ratten, mit Dexamethason
männl. Ratten, ohne Dexamethason

Vergleich der Letalitätsangaben

	Anzahl der verbrannten Tiere	Anzahl der verstorbenen Tiere	Gesamt-letalität in %	Letalität in % i. Intervall	
				0 - 24h	0 - 48h
männl. Ratten mit Dexamethason-Therap.	436	66	15,14	15,15	43,95
männl. Ratten ohne Dexamethason-Therap.*	869	269	30,95	17,1	88,4
weibl. Ratten mit Dexamethason-Therap.	177	133	75,14	46,61	97,74

* Werte von HACKER (1982)

Signifikanzangaben für die Letalität

	Gesamtletalität bei männl. Ratten ohne Dexamethason-Therapie	Gesamtletalität bei weibl. Ratten mit Dexamethason-Therapie
Gesamtletalität bei männl. Ratten mit Dexamethason-Therapie	p = 0,00	p = 0,000

Beschreibung:

1. Die Letalität bei den männlichen Ratten nach Verbrennung bei 250 °C und entsprechender Dexamethason-Therapie liegt signifikant niedriger (p = 0,000 hoch signifikant) als die Letalität bei den männlichen Ratten nach Verbrennung bei 250 °C ohne Dexamethason-Therapie.

2. Die Letalität bei den männlichen Ratten nach Verbrennung mit 250 °C und Dexamethason-Therapie liegt signifikant niedriger (p = 0,000 hoch signifikant) als die Letalität bei den weiblichen Ratten nach Verbrennung mit 250 °C und Dexamethason-Therapie.

Vergleich von Letalitätsangaben in bestimmten Zeitintervallen nach Verbrennung mit 250 °C zwischen männlichen Ratten mit Dexamethason-Therapie und männlichen Ratten ohne Dexamethason-Therapie

Kontingenztafel

		Anzahl der verstorbenen Tiere	
		mit Dexamethason-Therapie	ohne Dexamethason-Therapie
Zeitintervall	1. u. 2. Tag	29	238
	3. u. 4. Tag	29	23
	5.,6.u. 7.Tag	8	8

p = 0,000

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 0,000 kann die Nullhypothese (Unterschied der Letalität zu bestimmten Zeitintervallen zwischen therapierten und nicht therapierten Tiere ist zufällig) verworfen werden.

Beschreibung:

1. Die Letalität der männlichen Ratten liegt unter Dexamethason-Therapie in den ersten 48 Stunden, d. h. am 1. und 2. Tag hoch signifikant niedriger (p = 0,000) als bei den nicht therapierten männlichen Ratten.

2. Die Letalität der männlichen Ratten ohne Dexamethason-Therapie zeigt eine hoch signifikante Häufung in den ersten 48 Stunden, was bei den therapierten Ratten nicht der Fall ist.

Vergleich von Letalitätsangaben in bestimmten Zeitintervallen nach Verbrennung mit 250 °C zwischen männlichen Ratten mit Dexamethason-Therapie und weiblichen Ratten mit Dexamethason-Therapie

Kontingenztafel

		Anzahl der verstorbenen Tiere	
		männlich	weiblich
Zeitintervall	1. u. 2. Tag	29	130
	3. u. 4. Tag	29	3
	5.,6.u. 7.Tag	8	0

p = 0,000

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p = 0,000 kann die Nullhypothese (Unterschied der Letalität zu bestimmten Zeitintervallen zwischen therapierten männlichen und therapierten weiblichen Tieren ist zufällig) verworfen werden.

Beschreibung:

1. Die Letalität der weiblichen Ratten nach experimenteller Verbrennung liegt unter Dexamethason-Therapie in den ersten 48 Stunden, d. h. am 1. und 2. Tag hoch signifikant höher (p = 0,000) als bei den ebenfalls mit Dexamethason therapierten männlichen Ratten.

2. Die Letalität der weiblichen Ratten unter Dexamethason-Therapie zeigt eine hoch signifikante Häufung in den ersten 48 Stunden.

5.2 Ergebnisse der statistischen Berechnung für Citrat

Citratgehalt im Gehirn der Ratte nach Verbrennung und Dexamethason-Therapie (in mMol/kg Frischgewicht)

	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,412	0,375	0,352	0,291
S	0,102	0,158	0,134	0,087
$S_{\bar{x}}$	0,021	0,032	0,027	0,018
n	24	24	25	24

Citratgehalt im Gehirn der Ratte bei der Kontrollgruppe (KG) und nach Verbrennung ohne Dexamethason-Therapie (OEHLER, 1981)

	KG	12h -	24h -	48h -	7d -
$\bar{x}$	0,464	0,844	0,265	1,019	0,992
S	0,193	0,581	0,133	0,612	0,512
$S_{\bar{x}}$	0,045	0,106	0,024	0,108	0,091
n	18	30	30	32	32

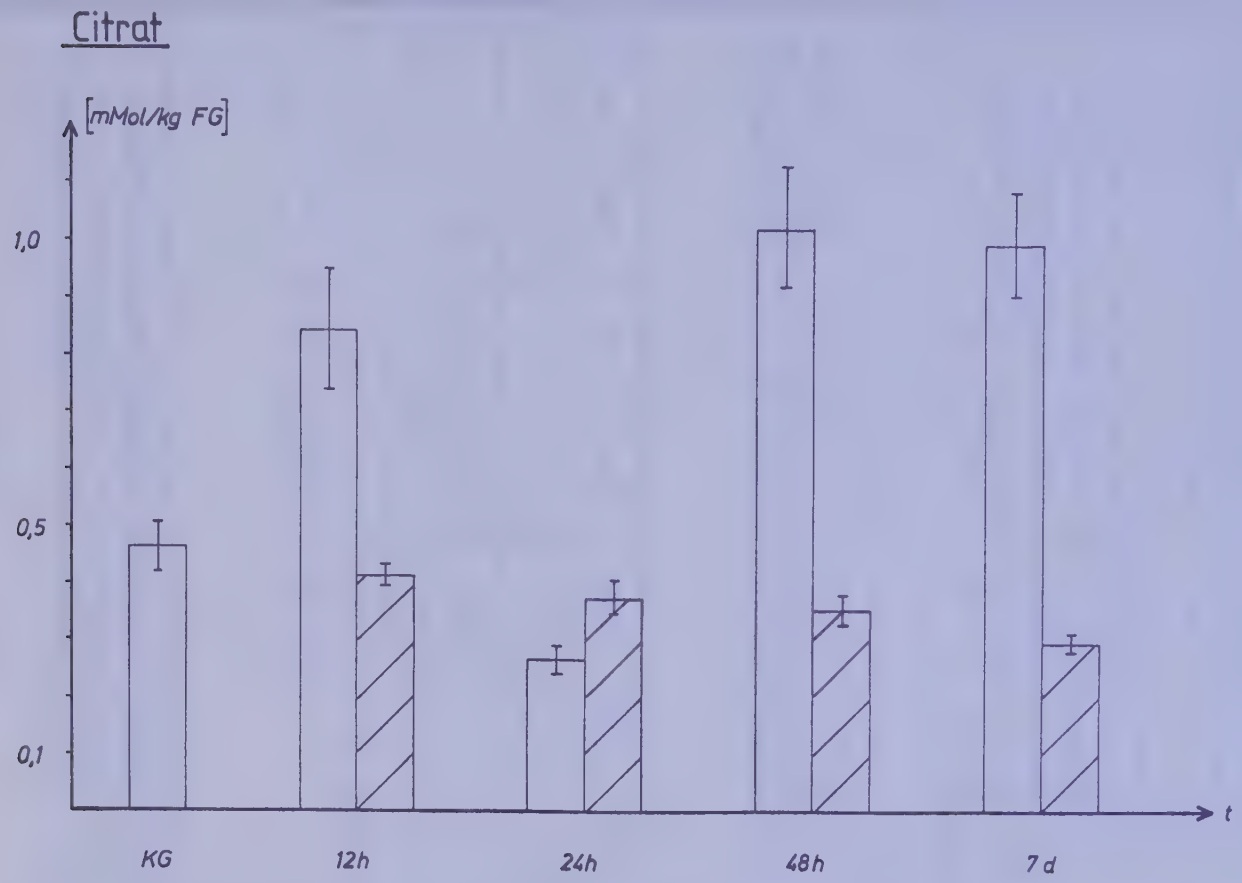


Abb. 2: Metabolitgehalte im Gehirn nach Verbrennung ohne ( ) und mit (//) Dexamethason-Therapie

Signifikanzangaben für Citrat:

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
KG	$< 0,01^{+}$	$< 0,01^{+}$	$< 0,01^{+}$	$< 0,01^{+}$	n. s.	n. s.	$< 0,05$	$< 0,05$
12h -		$< 0,01^{+}$	n. s.	n. s.	$< 0,05$			
24h -			$< 0,01^{+}$	$< 0,01^{+}$		$< 0,05$		
48h -				n. s.			$< 0,05$	
7d -								$< 0,05$
12h +						n. s.	$< 0,05$	$< 0,05$
24h +							n. s.	$< 0,05$
48h +								n. s.

Citrat im Gehirn:

Die Citratkonzentration im Gehirn fällt bei den behandelten Tieren 12 Stunden p. c. und 24 Stunden p. c. im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant ab. Der 48-Stundenwert und der 7-Tagewert liegen dann signifikant niedriger.

Bei den unbehandelten Tieren steigt die Citratkonzentration nach 12 Stunden p. c. signifikant an und fällt dann nach 24 Stunden p. c. gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ab. Der 48-Stundenwert und der 7-Tagewert liegen wieder signifikant über der Kontrollgruppe, jedoch nicht signifikant über dem 12-Stundenwert.

Im Vergleich zu den unbehandelten, verbrannten Tieren liegt nach 12 Stunden, 48 Stunden und sieben Tagen die Citratkonzentration bei den behandelten, verbrannten Tieren signifikant niedriger. Der 24-Stundenwert ist bei den behandelten Tieren signifikant höher.

5.3 Ergebnisse der statistischen Berechnung für Isocitrat

Isocitratgehalt im Gehirn der Ratte nach Verbrennung und Dexamethason-Therapie (in mMol/kg Frischgewicht)

	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,216	0,275	0,207	0,258
S	0,044	0,084	0,032	0,049
$S_{\bar{x}}$	0,009	0,017	0,006	0,010
n	25	24	25	25

Isocitratgehalt im Gehirn der Ratte bei der Kontrollgruppe (KG) und nach Verbrennung ohne Dexamethason-Therapie (OEHLER, 1981)

	KG	12h -	24h -	48h -	7d -
$\bar{x}$	0,212	0,290	0,247	0,304	0,303
S	0,071	0,098	0,129	0,084	0,122
$S_{\bar{x}}$	0,017	0,018	0,026	0,015	0,021
n	18	30	24	32	33

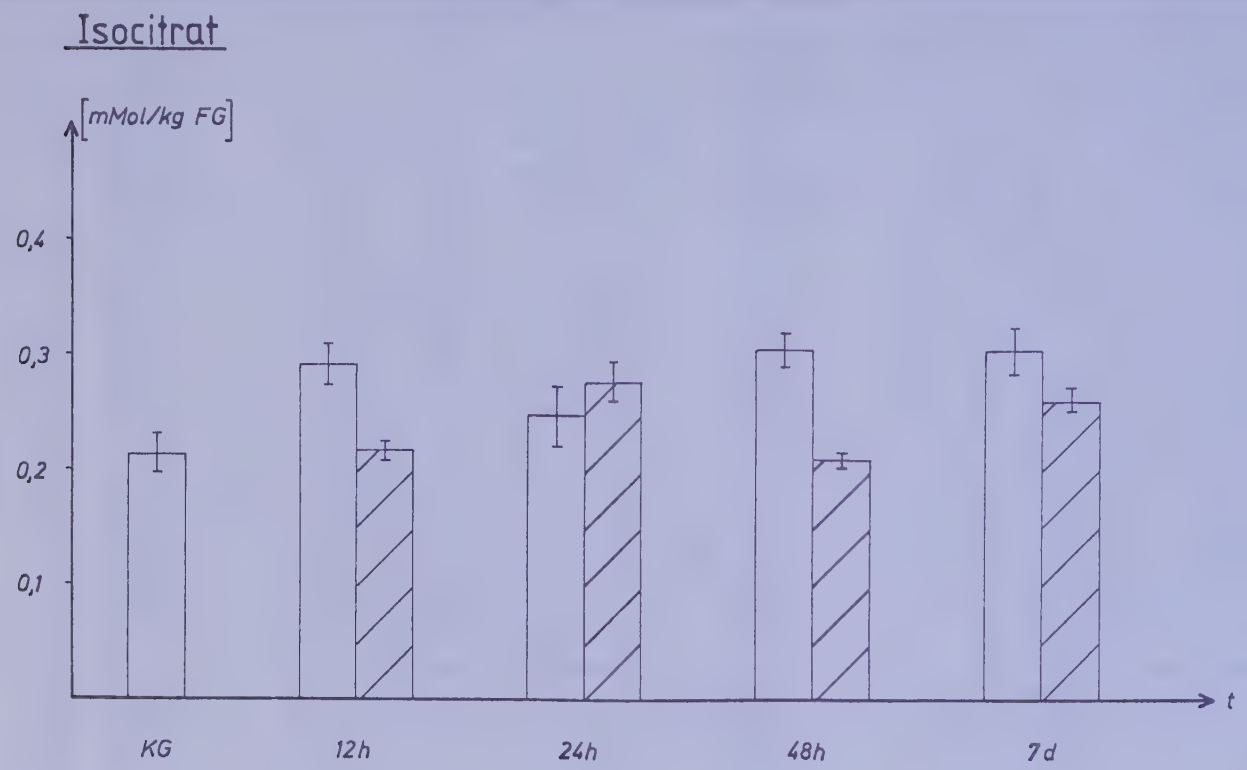


Abb. 3: Metabolitgehalte im Gehirn nach Verbrennung ohne ( ) und mit (//) Dexamethason-Therapie

Signifikanzangaben für Isocitrat:

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
KG	< 0,005	n. s.	< 0,001	$< 0,01^{+}$	n. s.	< 0,05	n. s.	< 0,05
12h -		n. s.	n. s.	n. s.	< 0,05			
24h -			$< 0,05^{+}$	n. s.		n. s.		
48h -				n. s.			< 0,05	
7d -								n. s.
12h +						< 0,05	n. s.	< 0,05
24h +							0,05	n. s.
48h +								< 0,05

Isocitrat im Gehirn:

Nach 12 Stunden kommt es bei den behandelten Tieren zu einem geringen, nicht signifikanten Anstieg der Isocitratkonzentration gegenüber der Kontrollgruppe, die 24 Stunden p. c. auf einen signifikant höheren Wert ansteigt. Der Konzentrationsabfall 48 Stunden p. c. ist gegenüber dem 24-Stundenwert signifikant, jedoch nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Nach sieben Tagen kommt es erneut zu einem signifikanten Anstieg.

Die Isocitratkonzentration steigt bei den unbehandelten Tieren 12 Stunden p. c. gegenüber der Kontrollgruppe auf signifikant höhere Werte. Nach 24 Stunden kommt es zu einem geringen Abfall. Der 48-Stundenwert und der 7-Tagewert sind dann wieder gegenüber dem 24-Stundenwert und der Kontrollgruppe signifikant erhöht.

Bei den behandelten Tieren liegen der 12-Stundenwert und der 48-Stundenwert signifikant, der 7-Tagewert nicht signifikant niedriger im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Der 24-Stundenwert liegt bei den behandelten Tieren nicht signifikant höher.

5.4 Ergebnisse der statistischen Berechnung für alpha-Ketoglutarat

Alpha-Ketoglutaratgehalt im Gehirn der Ratte nach Verbrennung und Dexamethason-Therapie (in mMol/kg Frischgewicht)

	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,022	0,018	0,032	0,017
S	0,009	0,009	0,046	0,010
$S_{\bar{x}}$	0,002	0,002	0,009	0,002
n	25	20	25	21

Alpha-Ketoglutaratgehalt im Gehirn der Ratte bei der Kontrollgruppe (KG) und nach Verbrennung ohne Dexamethason-Therapie (OEHLER, 1981)

	KG	12h -	24h -	48h -	7d -
$\bar{x}$	0,010	0,010	0,009	0,010	0,010
S	0,003	0,004	0,006	0,004	0,004
$S_{\bar{x}}$	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
n	17	30	30	32	30

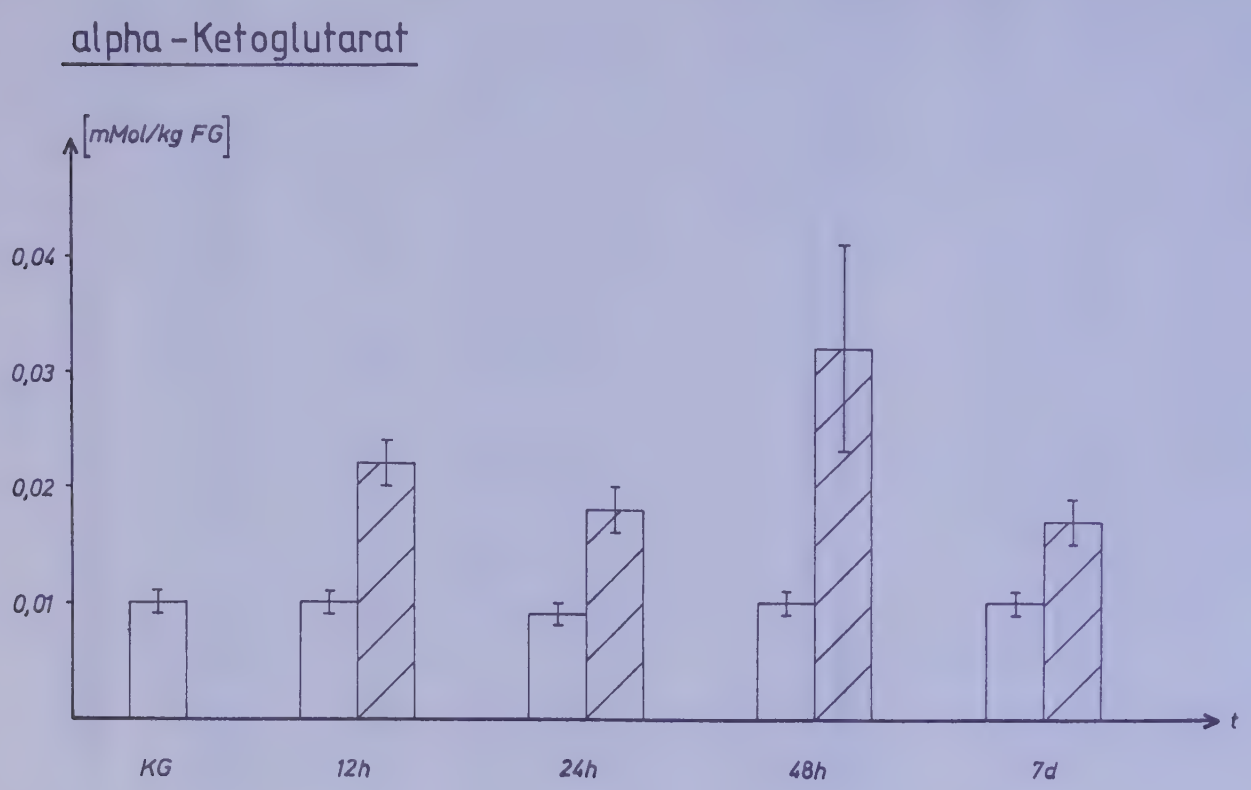


Abb. 4: Metabolitgehalte im Gehirn nach Verbrennung ohne ( ) und mit (//) Dexamethason-Therapie

Signifikanzangaben für alpha-Ketoglutarat:

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
KG	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
12h -		n. s.	n. s.	n. s.	< 0,05			
24h -			n. s.	n. s.		< 0,05		
48h -				n. s.			< 0,05	
7d -								< 0,05
12h +						n. s.	n. s.	n. s.
24h +							< 0,05	n. s.
48h +								< 0,05

alpha-Ketoglutarat im Gehirn:

Bei den behandelten Tieren liegt die alpha-Ketoglutaratkonzentration zu allen gemessenen Zeitpunkten über dem Wert der Kontrollgruppe (signifikant). Im Verlauf zeigt sich nach einem anfänglichen (12 Stunden p. c.) signifikanten Anstieg ein geringer Konzentrationsabfall 24 Stunden p. c.. Nach 48 Stunden erfolgt ein signifikanter Anstieg gegenüber dem 24-Stundenwert. Nach sieben Tagen erfolgt ein signifikanter Abfall gegenüber dem 48-Stundenwert. Die alpha-Ketoglutaratkonzentration nach sieben Tagen ist im Vergleich zu dem 12-Stundenwert und 24-Stundenwert nicht signifikant niedriger.

Die Durchschnittswerte sind bei den unbehandelten Tieren bis auf den 24-Stundenwert, der gegenüber keiner Gruppe signifikant niedriger liegt, gegenüber der Kontrollgruppe unverändert.

Die alpha-Ketoglutaratkonzentration der behandelten Tiere liegt 12, 24, 48 Stunden und sieben Tage p. c. signifikant über dem jeweiligen Wert der unbehandelten Tiere.

5.5 Ergebnisse der statistischen Berechnung für Fumarat

Fumaratgehalt im Gehirn der Ratte nach Verbrennung und Dexamethason-Therapie (in mMol/kg Frischgewicht)

	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,063	0,067	0,088	0,083
S	0,021	0,037	0,042	0,057
$S_{\bar{x}}$	0,004	0,007	0,008	0,012
n	25	25	25	24

Fumaratgehalt im Gehirn der Ratte bei der Kontrollgruppe (KG) und nach Verbrennung ohne Dexamethason-Therapie (HACKER, 1982)

	KG	12h -	24h -	48h -	7d -
$\bar{x}$	0,065	0,046	0,038	0,054	0,043
S	0,025	0,025	0,024	0,043	0,028
$S_{\bar{x}}$	0,005	0,005	0,004	0,008	0,005
n	30	30	29	31	30

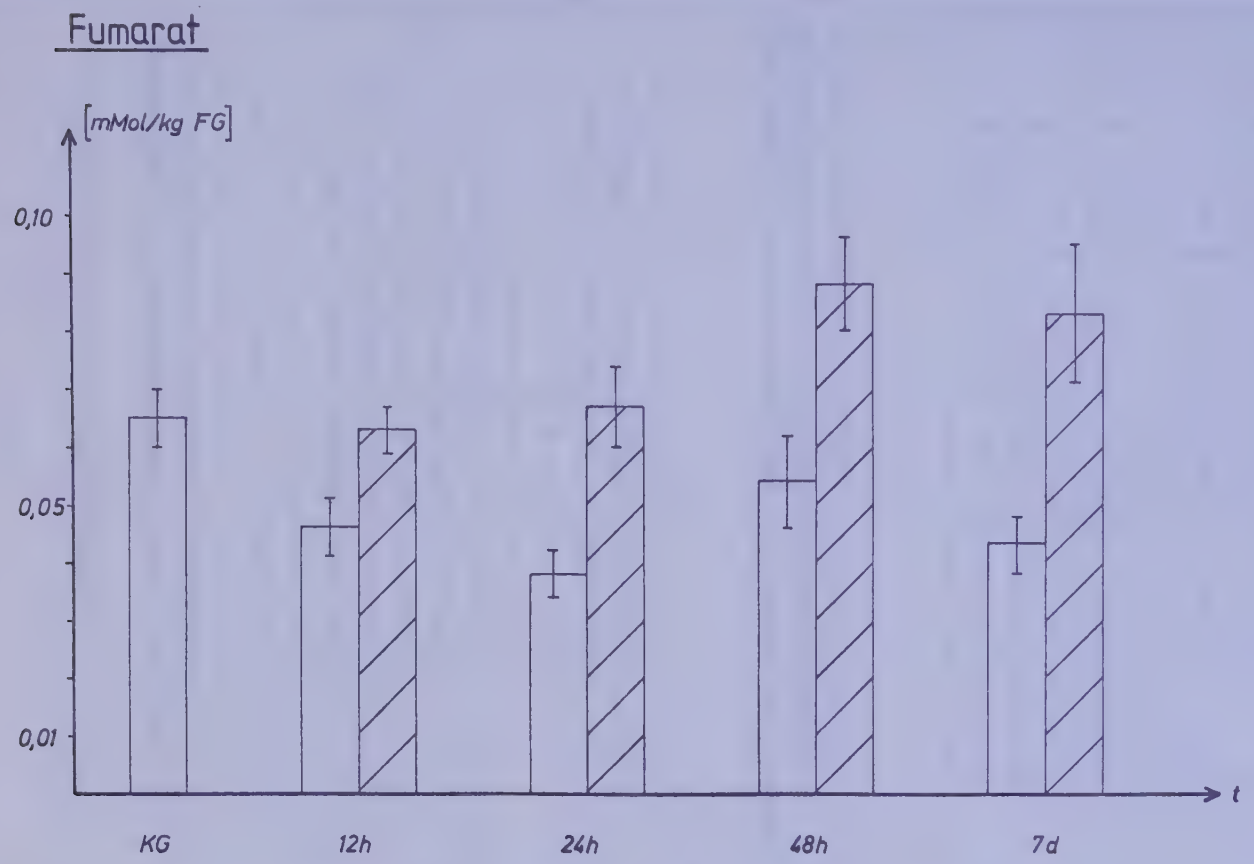


Abb. 5: Metabolitgehalte im Gehirn nach Verbrennung ohne ( ) und mit (///) Dexamethason-Therapie

Signifikanzangaben für Fumarat:

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
KG	< 0,004	0,000	n. s.	< 0,002	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
12h -		n. s.	n. s.	n. s.	n. s.			
24h -			n. s.	n. s.		< 0,05		
48h -				n. s.			< 0,05	
7d -								< 0,05
12h +						n. s.	< 0,05	n. s.
24h +							n. s.	n. s.
48h +								n. s.

Fumarat im Gehirn:

Die Fumaratkonzentration im Gehirn zeigt bei den behandelten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe nach 12 Stunden einen geringen, nicht signifikanten Abfall. 24, 48 Stunden und sieben Tage p. c. kommt es zu nicht signifikanten Anstiegen.

Die Fumaratkonzentration liegt bei den unbehandelten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe bis auf den 48-Stundenwert signifikant niedriger. Im Verlauf zeigt sich nach 12 Stunden ein signifikanter Abfall; nach 24 Stunden ein weiterer, jetzt gegenüber dem 12-Stundenwert, nicht signifikanter Abfall. 48 Stunden p. c. kommt es zu einem geringen Anstieg, der nach sieben Tagen wieder verschwindet.

Alle behandelten Tiere haben im Vergleich zu den unbehandelten Tieren, bis auf den 12-Stundenwert (nicht signifikant), signifikant höhere Konzentrationswerte.

5.6 Ergebnisse der statistischen Berechnung für Malat

Malatgehalt im Gehirn der Ratte nach Verbrennung und Dexamethason-Therapie (in mMol/kg Frischgewicht)

	12h +	24h +	48h +	7d +
$\bar{x}$	0,318	0,345	0,334	0,331
S	0,032	0,050	0,028	0,058
$S_{\bar{x}}$	0,006	0,010	0,006	0,012
n	25	25	25	25

Malatgehalt im Gehirn der Ratte bei der Kontrollgruppe (KG) und nach Verbrennung ohne Dexamethason-Therapie (HACKER, 1982)

	KG	12h -	24h -	48h -	7d -
$\bar{x}$	0,356	0,270	0,273	0,273	0,291
S	0,049	0,050	0,035	0,050	0,066
$S_{\bar{x}}$	0,009	0,009	0,006	0,009	0,012
n	30	30	29	30	30

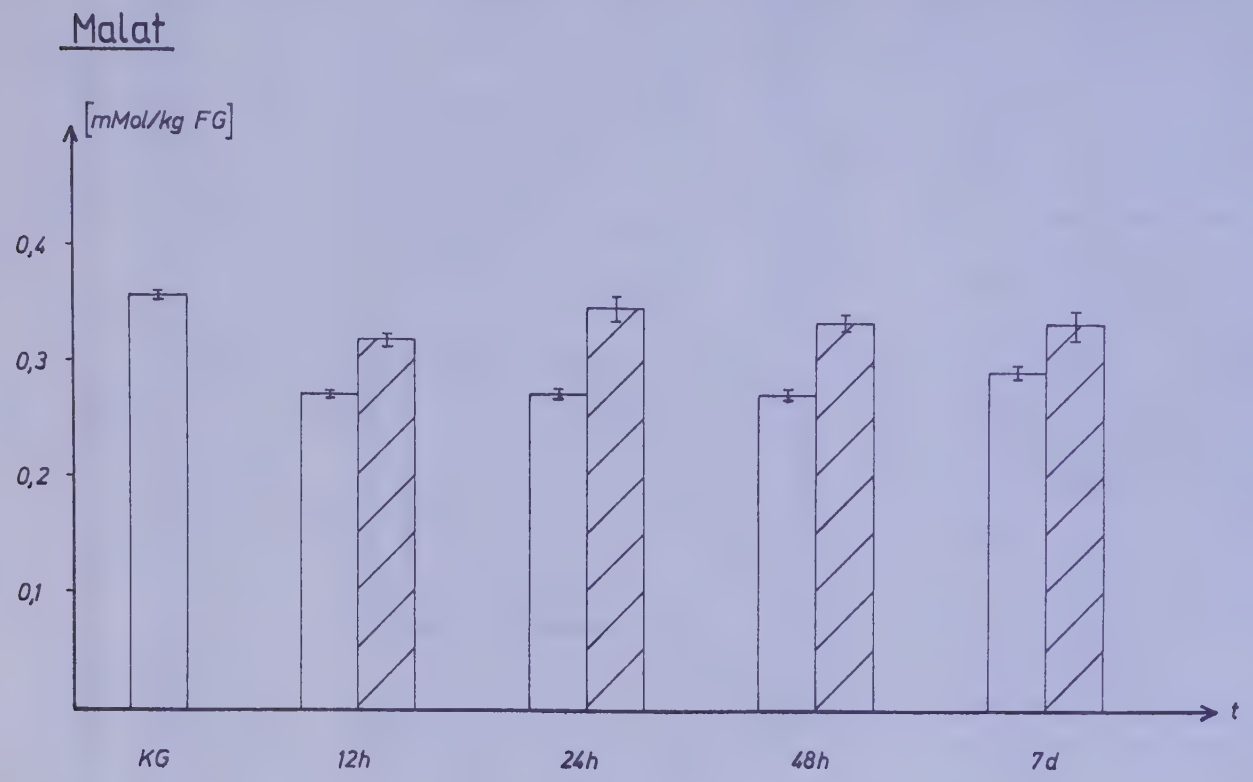


Abb. 6: Metabolitgehalte im Gehirn nach Verbrennung ohne ( ) und mit (///) Dexamethason-Therapie

Signifikanzangaben für Malat:

	12h -	24h -	48h -	7d -	12h +	24h +	48h +	7d +
KG	0,000	0,000	0,000	0,000	< 0,05	n. s.	< 0,05	n. s.
12h -		n. s.	n. s.	n. s.	< 0,05			
24h -			n. s.	n. s.		< 0,05		
48h -				n. s.			< 0,05	
7d -								< 0,05
12h +						< 0,05	n. s.	n. s.
24h +							n. s.	n. s.
48h +								n. s.

Malat im Gehirn:

Nach 12 Stunden kommt es bei den behandelten Tieren zu einem signifikanten Konzentrationsabfall gegenüber der Kontrollgruppe, dem 24 Stunden p. c. ein signifikanter Anstieg folgt auf einen Wert, der sich von der Kontrollgruppe nicht signifikant unterscheidet. Nach 48 Stunden sinkt die Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ab; sieben Tage p. c. ist sie nicht signifikant unter dem Wert der Kontrollgruppe.

Bei den unbehandelten Tieren zeigt sich nach 12 Stunden ein signifikanter Konzentrationsabfall. Das verminderte Niveau wird gehalten, bis auf einen schwachen, nicht signifikanten Anstieg nach sieben Tagen.

Die Werte der behandelten Tiere liegen alle signifikant höher gegenüber den unbehandelten Tieren.

6 DISKUSSION

6.1 Die Behandlung des Hirnödems mit Dexamethason

Im Jahre 1945 wurde erstmals von PRADOS et al. die Wirkung von Steroiden auf das Hirnödem beschrieben. Nach der Entwicklung von Dexamethason begannen GALICICH und FRENCH 1959 mit der systematischen Erprobung dieses Pharmakons zur Therapie des Hirnödems bei Hirntumoren. So, wie später LONG et al. (1966) und WEINSTEIN et al. (1973), stellten sie eine wesentliche Verbesserung der neurologischen Symptomatik fest. Eine zusätzliche Senkung des intrakraniellen Druckes konnten MILLER und LEECH (1975) und HARTMANN et al. (1976) nachweisen. Außerdem war der postoperative Verlauf nach Craniotomie wesentlich problemloser.

Die Therapieresultate bei schweren Hirntraumen mit größeren Nekrosebildungen und intrakraniellen Hämorrhagien sind dagegen weniger gut. Bei BENSON et al. (1970) hatte Dexamethason auf den Natrium- und Wassergehalt im Rattengehirn nach Laserbestrahlung keinen Einfluß. Sie konnten trotz Therapie ein generalisiertes Hirnödem nachweisen.

FASOL et al. (1981) hat bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma den intrakraniellen Druck auf epiduralem Wege gemessen. Nach Verabreichung von hochdosiertem Dexamethason konnte er keinen Einfluß auf die Höhe des intrakraniellen Druckes erkennen.

Zu gegensätzlichen Ergebnissen kamen KOBRINE und KEMPE (1973). Sie therapierten Rhesusaffen, die Calottenfrakturen und eine Contusio cerebri hatten, mit Dexamethason. 72 Stunden nach dem Trauma lebten noch alle Tiere und das Hirnödem war viel geringer als in der Kontrollgruppe.

GOBIET hat 1976 und 1977 bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma intrakranielle Druckmessungen vorgenommen. Bei Normaldosierung von Dexamethason stellte er keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe fest. Erst bei hochdosierter Dexamethason-Therapie (ca. acht Tage lang) war die Zahl der intrakraniellen Druckanstiege, die Gesamtmortalität sowie die Komplikationsrate signifikant niedriger. Dabei war keine Zunahme der Gastrointestinalblutungen zu verzeichnen. Allerdings verabreichte er Antazida und begann frühzeitig mit einer Sonderernährung. Elektrolyte, Blutzucker und Wundheilung zeigten keine signifikante Abweichung von der Kontrollgruppe. Die Therapieergebnisse waren bei Kindern und Jugendlichen im allgemeinen am besten.

HOPPE et al. (1981), die alle Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma kombiniert mit hochdosiertem Dexamethason, Barbituraten und Hyperventilation behandelten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

HERMANN et al. (1981) konnten beim experimentellen Hirnödem ebenfalls eine positive Dexamethason-Wirkung nachweisen.

Als Wirkungsmechanismus werden eine Stabilisierung der Gefäß- und Gliamembranen und damit die Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke angenommen; weiterhin eine Restitution der Natrium-Kalium-Pumpe und eine Besserung der Vasoparalyse (LONG et al., 1966; REULEN et al., 1972).

Wichtig ist, daß die Steroidtherapie nur ein Mosaikstein im breiten Spektrum der Therapienotwendigkeiten bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck darstellt. Die Behandlung akut erhöhten intrakraniellen Druckes sowie die Kupierung von Hirndruckspitzen bleiben das Indikationsgebiet der Osmodiuretika Mannit und Sorbit (GOBIET, 1979).

6.2 Propylaxe und Therapie des Hirnödems mit Dexamethason nach einem experimentellen Verbrennungstrauma

Durch die hochdosierte Verarbeichung von Dexamethason sollte in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden, ob es zu einem Einfluß auf die untersuchten Parameter nach einem Verbrennungstrauma kommt.

Wie aus der Literatur und aus den Tübinger Arbeiten ersichtlich ist, bleibt die Frage nach der Pathogenese des Hirnödems, bzw. der cerebralen Komplikationen nach einem thermischen Trauma bisher noch unklar. Mehrere Hypothesen, wie z. B. Hypoatriämie, Hypoxie, Hypo- und Hypertonie, Immunreaktionen, Toxinwirkung, Hämokonzentration und Hämodilution sowie eine Sepsis werden diskutiert (WALKER and SHENKIN, 1945; MORRISON, 1947; DOTZHAUER und JACOB, 1952; EMERY and REID, 1962; JAWORSKA and HANC, 1965; SOLCHER, 1971; ZIEGLER und DRESSLER, 1971; ANTOON et al., 1972; HUGHES and COYAFFA, 1973; PIETSCH et al., 1976; KOSLOWSKI und KRAUSE, 1976; MAUCHER, 1980; NÜBEL, 1980; HACKER, 1982).

Bei allen angeführten Pathogenesen tritt letztendlich eine Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke auf.

6.2.1 Letalität

Meine Untersuchungen zeigen eine Senkung der Gesamtletalität der verbrannten Ratten um rund 50 % auf 15,14 %. HACKER (1982) hat mit dem selben Verbrennungsmodell, jedoch ohne Dexamethason-Therapie, eine Gesamtletalität von 30,95 %. Die Letalitätskurve zeigt bei ihm ein deutliches Maximum zwischen 24 und 48 Stunden p. c.. Auch DOMRES (1977), der ebenfalls mit dem gleichen Verbrennungsmodell arbeitete, stellte fest, daß 72 % der verstorbenen Tiere zwischen der 46. und 50. Stunde ad exitum kamen.

Da auch der Feuchtigkeitsgehalt des Hirngewebes im gleichen Zeitintervall sein Maximum erreicht, kann die Bedeutung des Hirnödems bei den Frühtodesfällen nach Verbrennungen herausgestellt werden (HACKER, 1982).

Bei der hochdosierten Dexamethason-Therapie starben, bezogen auf die Gesamtletalität, in den ersten 48 Stunden nur 43,95 %; ohne Therapie waren es 88,4 %. Damit konnte außer der Gesamtletalität auch die Frühsterblichkeit enorm gesenkt werden.

In diesem Zusammenhang ist das Ergebnis von DOMRES (1977) noch wichtig, nach dem die sofortige Exzision der verbrannten Haut eine Senkung der Letalität vor der 72. Stunde von 61,3 % auf 28,6 % bewirkte. SØRENSEN (1976), der Nekrosen akut in der Schockphase exzidiert, kam zu ähnlichen Ergebnissen.

Es sollte nun versucht werden, ob durch die Kombination einer hochdosierten Dexamethason-Therapie mit einer frühest möglichen Exzision der Nekrosen eine weitere Senkung der Letalität erreicht werden kann.

Interessant erscheint das Ergebnis bei den weiblichen Ratten. Trotz Therapie liegt hier die Gesamtsterblichkeit mit 75,14 % und die Frühletalität mit 97,74 % sehr hoch. Damit ist ihre Letalitätsstatistik noch ungünstiger als die der untherapierten männlichen Ratten. Es bleibt die Frage, ob hier der möglicherweise antiglucocorticoide Effekt der Östrogene Bedeutung erlangt. Bekannt ist, daß bei einer pharmakodynamischen Corticosteroidtherapie Frauen in der Menopause offensichtlich von der schwerwiegenden Komplikation einer Osteoporose besonders betroffen sind. Bei diesen Frauen wird, neben dem durch Steroide stimulierten Proteinkatabolismus der Knochenmatrix und der verminderten Calcium-

resorption, ein Ausfall des oben erwähnten antiglucocorticoiden Östrogeneffektes diskutiert (FRAHM, 1976).

6.2.2 Auswirkungen der Therapie auf den Citratcyclus im Gehirn - Bewertung der Ergebnisse

Die metabolische Antwort eines Organismus hängt von vielen Faktoren ab. Bei diesen Untersuchungen vor allem von der Schwere der Verbrennung, jedoch auch in nicht unwesentlichem Maße von der individuellen Reaktion des Körpers auf das Trauma. Wie das Individuum auf Streß reagiert, ist wichtig. So, wie bei Menschen, besteht bei Ratten die Gefahr übertrieben zu reagieren. Gerade im Verbrennungsschock laufen die Vorgänge exzessiver, schneller und länger anhaltend ab als bei anderen Verletzungen. Die einen Ratten haben einen extrem erhöhten Metabolismus, die anderen reagieren "angemessen" auf das Verbrennungstrauma. Diese unterschiedlichen Verhaltensweisen können sich in der Streuung der Meßergebnisse widerspiegeln.

Wie schon erwähnt, ist das menschliche Gehirn so gut wie nicht zur Gluconeogenese fähig und außerdem können freie Fettsäuren nicht metabolisiert werden. Pyruvat stellt unter physiologischen Bedingungen die wesentlichste Acetyl-Coenzym A-Quelle dar. Im Gegensatz dazu zeigten in vitro Untersuchungen, daß Rattenhirngewebe Fettsäuren zu CO_2 zu oxydieren vermag (GOTTSTEIN et al., 1971).

6.2.2.1 Citrat

Die Experimente ergaben, daß die Konzentration des Citrats nach 12 und 24 Stunden nur leicht und nach 48 Stunden erst signifikant abfällt. Diese verminderte Konzentration hält sich bis zum siebten Tag.

Nach den Untersuchungen von OEHLER (1981) liegt bei den nicht therapierten Ratten die Citratkonzentration 12, 48 Stunden und sieben Tage p. c. signifikant über und 24 Stunden p. c. signifikant unter dem Wert der Kontrollgruppe.

Die hohen Konzentrationen an Citrat und Isocitrat sowie ATP (NÜBEL, 1980) bei den nicht therapierten Ratten 12 Stunden p. c. können mit einer gestörten Glykolyse und einer erhöhten Verwertung an Ketonkörpern im Gehirn in Einklang gebracht werden. 24 Stunden nach Verbrennung macht die niedrige Citratkonzentration eine Hemmung der Citrat-Synthase wahrscheinlich. Dies würde den Vorschlägen von CUTHBERTSON (1970) und THRELLFALL (1970) entsprechen. Nach 48 Stunden scheint die Acetyl-Coenzym A-Zufuhr aus der Glykolyse zu erfolgen, womit die Konzentrationen von Citrat und Isocitrat zu dieser Zeit erklärt wären. Allerdings ist auch noch eine Ketonkörperutilisation möglich.

Da man unter Dexamethason-Therapie bis 24 Stunden nach der Verbrennung keine wesentliche Abweichung der Citratkonzentration von der Kontrollgruppe feststellt, muß die Einschleusung von Acetyl-Coenzym A in den Citratcyclus glatt erfolgen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von SCHUMER (1968) überein, der Ratten im hypovolämischen Schock radioaktiv markierte Glucose injizierte und sie mit Dexamethason therapierte. Er stellte in Geweben der Leber, des Gastrointestinaltraktes und in der Skelettmuskulatur einen starken Abfall des Lactat/Pyruvat-Aktivitätsquotienten und einen starken Anstieg der Radioaktivität bei den Zwischenprodukten des Citratcyclus fest. Von ihm wird ein verbessertes Einschleusen von Lactat in den Krebs-Cyclus unter Corticoidtherapie angenommen.

Der Konzentrationsabfall von Citrat unter Therapie nach 48 Stunden und sieben Tagen kann nicht eindeutig erklärt werden. Einerseits nimmt der Glucosegehalt im Gehirn auch ab, andererseits ist die ATP-Konzentration nach wie vor erhöht. Denkbar wäre, daß sich eine Hemmung der Citrat-Synthase durch den erhöhten ATP-Gehalt langsam bemerkbar macht, womit aber nur der Verlauf der Citratkonzentration gedeutet ist. Es sollte auch an die spezifische Eigenschaft des Rattenhirngewebes, auch Fettsäuren zu oxydieren, gedacht werden (GOTTSTEIN et al., 1971). Da Dexamethason die nach Verbrennung ohnehin vorhandene Lipolyse verstärkt, kann es zu einem vermehrten Abbau von Fettsäuren kommen. Langkettige Acyl-Coenzym A-Verbindungen können sich anstauen und die Citrat-Synthase hemmen. Aufgrund eines vermehrten Fettsäuremetabolismus im Rattengehirn wäre der nach 48 Stunden und sieben Tagen immer noch erhöhte ATP-Gehalt (WENZEL, 1981), trotz abnehmender Glucosekonzentration im Gehirn, erklärt.

6.2.2.2 Isocitrat

Bei den nicht therapierten Tieren ist der Kurvenverlauf der Isocitratkonzentration qualitativ dem der Citratkonzentration entsprechend. Da es sich bei Citrat und Isocitrat um isomere Verbindungen handelt, ist dies damit ausreichend erklärt.

Der Isocitratgehalt steigt bei den behandelten Tieren bis zur 24. Stunde signifikant an und fällt dann ab. Nach sieben Tagen erfolgt ein erneuter signifikanter Anstieg.

Es zeigt sich keine Parallelität im Konzentrationsverlauf von Citrat und Isocitrat bei den behandelten Tieren. Eine Hemmung der NAD-abhängigen Isocitrat-Dehydrogenase durch ATP bzw. NADH + H^+ 24 Stunden und sieben Tage nach dem Ver-

brennungstrauma erscheint wahrscheinlich, da dieses energiereiche Phosphat auch nach 12 und 48 Stunden erhöht ist, hier aber Isocitrat nicht vermehrt vorliegt. Was in diesem Zusammenhang Dexamethason bewirkt, bleibt unklar.

6.2.2.3 Alpha-Ketoglutarat

Die Konzentration dieses Metaboliten verändert sich im Gehirn der unbehandelten, verbrannten Tiere nicht (OEHLER, 1981), während im Blut (POLLERT, 1978) und in der Leber (DOLECEK and MAHAFFEY, 1970; DOLECEK et al., 1971) ein deutlicher Anstieg festgestellt wurde. Sie deuteten ihn als Folge eines Blocks der alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase.

Die Konzentrationswerte bei Dexamethason-Therapie liegen alle signifikant über dem der Kontrollgruppe. Der 48 Stundenwert überragt zudem alle signifikant. Da das Auftreten eines Blocks der alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase unter Dexamethason-Therapie unwahrscheinlich ist, kann einmal als Erklärung für die erhöhten Werte die geringere maximale Umsatzgeschwindigkeit der alpha-Ketoglutarat-Deydrogenase gegenüber der der Citrat-Synthase dienen (OEHLER, 1981). Andererseits ist zu berücksichtigen, daß das Gehirn Ketonkörper und Glutaminsäure als Alternativbrennstoffe metabolisieren kann (KARLSON, 1980). Es ist möglich, daß Dexamethason die Transaminierungsreaktion von Glutaminsäure zu alpha-Ketoglutarsäure im Gehirn beeinflußt und als Folge davon das Gleichgewicht der Reaktion auf die Seite des Metaboliten des Krebs-Cyclus verlagert wird.

Offen bleibt die Frage, wie Dexamethason auf in dieser Höhe aus dem Cyclus abzweigenden GABA-Shunt wirkt.

6.2.2.4/6.2.2.5 Fumarat/Malat

Der Gehalt an Fumarat und Malat fällt bei den nicht behandelten Tieren nach 12 Stunden signifikant ab und bleibt bis zum siebten Tag erniedrigt (HACKER, 1982). Insgesamt zeigt sich ein paralleler Verlauf, was durchaus möglich ist, da beide Metabolite durch Hydratisierung bzw. Dehydratisierung ineinander überführbar sind. Die Verhältnisse nach 12 Stunden können annähernd gut mit denen einer chronischen Ketose verglichen werden und auf eine vermehrte Ketonkörperutilisation im Gehirn zurückgeführt werden. Nach 24 Stunden scheint die Ketonkörperutilisation gestört zu sein. Ähnliche Ergebnisse wie nach 12 Stunden findet man nach 48 Stunden wieder (HACKER, 1982).

Bei den mit Dexamethason behandelten Tieren fällt die Fumaratkonzentration nach 12 Stunden gering ab und steigt dann auf Werte an, die sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterscheiden.

Die Malatkonzentration zeigt bei Behandlung keinen parallelen Verlauf zur Fumaratkonzentration. Sie fällt anfangs signifikant ab, steigt 24 Stunden nach Verbrennung wieder auf Werte der Kontrollgruppe an und fällt dann erneut ab.

Der allmähliche Anstieg der Fumaratkonzentration kann auf einer verbesserten Aktivität der Succinat-Dehydrogenase unter Dexamethason-Therapie beruhen. SANO et al. (1963) konnten nachweisen, daß nach einseitiger cerebraler Embolisation im ödematösen Hirngewebe die Succinat-Dehydrogenase-Aktivität vermindert ist. Unter Prednisolon-Therapie erreichte sie wieder normale Werte.

Andererseits muß wieder an eine mögliche Fettsäureeinschleusung im Rattenhirngewebe gedacht werden. Ungradzahlige Fettsäuren werden über Methyl-malonyl-Coenzym A in Höhe von

Succinyl-Coenzym A in den Krebs-Cyclus eingeschleust. Succinyl-Coenzym A wird dann über Succinat zu Fumarat umgewandelt.

Alle Malatkonzentrationen liegen unter Dexamethason-Therapie mehr oder weniger nahe bei dem Wert der Kontrollgruppe. Eine Tendenz zur Normalisierung kann also angenommen werden.

Erwähnt sei, daß bei der vielseitigen Steuerungsmöglichkeit und damit auch hohen Störanfälligkeit des Citratcyclus die Bewertung von Parametern des Citratcyclus im Verbrennungsschock und bei zusätzlicher Behandlung mit Dexamethason erschwert ist.

6.2.3 Molekulare Aspekte der Interaktionen von toxischen Verbrennungsprodukten und Dexamethason mit der Blut-Hirn-Schranke

Eine wesentliche Frage ist, ob Dexamethason durch seinen unspezifischen Steroid-Effekt in die "gemeinsame Endstrecke" aller Pathogenesen des Hirnödems, der erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, eingreift.

BASCH und FAZEKAS (1970) fanden bei Ratten am ersten Tag nach 20 % drittgradiger Verbrennung ein Austreten von Trypanblau und Thorotrast aus den Hirnkapillaren. Noch fünf Tage nach der Verbrennung fanden sie eine erhöhte Kapillarpermeabilität, geöffnete tight junctions und zahlreiche Thorotrastpartikel zwischen den Endothelzellen.

Vom hämatologischen Standpunkt aus untersuchten SEGAWA und PATTERSON (1981) das Hirnödem bei Katzen nach einem Kältetrauma. Sie nehmen ebenfalls an, daß die Ödemflüssigkeit durch geöffnete tight junctions austritt. Nach ihren Untersuchungen sind Thrombocyten für die Wiederherstellung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke von Bedeutung, indem Plätt-

chentromben die gebildeten Poren (geöffnete tight junctions) verstopfen. Nach Behandlung mit einem Thrombocyteninhibitor sahen sie keine Thromben mehr, jedoch eine verstärkte Ödembildung.

HERGT (1971) stellte an zehn Verbrennungspatienten eine initiale Thrombocytopenie fest. Er diskutierte u. a. einen peripheren Verbrauch der Thrombocyten.

Nachdem durch die vermehrte Freisetzung von Histamin im Verbrennungsschock das Hirnödem nur zum Teil erklärt werden kann (HACKER, 1982), sollte der membranschädigenden Wirkung von verbrennungsspezifischen Toxinen vermehrt Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Eine Arbeitsgruppe um ALLGÖWER (SCHOENENBERGER et al., 1976) isolierte ein Toxin, das zu 60 % aus Proteinen und zu 40 % aus Lipiden besteht. Es stellt ein aus natürlichen Vorstufen polymerisiertes Trimer dar. Mikrohistologische Untersuchungen der Leber zeigten Mitochondrienveränderungen von gesteigerter Formvariabilität bis zur Aufhellung der Matrix und Cristolyse.

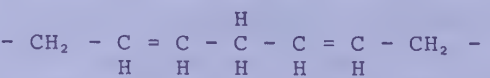
KOSLOWSKI et al. (1977) stellten im Lipidanteil der verbrannten Haut eine Vielzahl von Komponenten fest, die im Lipidanteil der nativen Haut nicht in diesem Ausmaß festzustellen war. Die Analyse ergab u. a. die Anwesenheit von Alkanalen und aromatischen bzw. quasiaromatischen Verbindungen. Sie nehmen an, daß diese Stoffe auf das Gerinnungssystem wirken und die Funktion des RES einschränken.

Ein Beweis für die Schädigung der am Aufbau der Blut-Hirn-Schranke beteiligten Membranen durch verbrennungsspezifische Toxine konnte bis jetzt noch nicht erbracht werden. Allerdings diskutierten schon 1945 WALKER und SHENKIN im Zusam-

menhang mit dem Hirnödem nach Verbrennungen die Wirkung eines Toxins, das die Blut-Hirn-Schranke zusammenbrechen ließe. Um eine mögliche Membranschädigung durch Toxine zu deuten, soll kurz auf den Bauplan der sog. Elementarmembran eingegangen werden.

Die Zellmembran eukaryoter Zellen besteht aus einer mosaikartigen Struktur, in der die Phospholipide eine Doppelmembran bilden. Die Lipideinzelmoleküle können Transversalbewegungen ausführen und so der Membran ihre Fluidität, Flexibilität und relative Impermeabilität für polare Moleküle verleihen. In die Lipiddoppelschicht sind globuläre Proteine und Glykoproteine eingebettet, die über hydrophobe Areale ihrer Moleküloberfläche mit den Lipiden in Wechselwirkung treten. Innerhalb der Membran sind die apolaren (lipophilen) Bausteine mehr nach innen, die polaren (hydrophilen) Molekülteile mehr nach außen orientiert (BUDDECKE, 1977).

Für bestimmte Eigenschaften der Membranen ist die molekulare Struktur der Phospholipide verantwortlich. Die Kohlenstoffketten ihrer Fettsäurenkomponenten haben Doppelbindungen und sind somit nicht linear, sondern wegen der cis-Konfiguration um einen bestimmten Winkel gebeugt. Dadurch wird ein zu dichtes Aneinanderlagern der Phospholipidmoleküle verhindert, was zur Bewahrung der Membranflexibilität notwendig ist (KORNBERG and MCCONNELL, 1971; O'BRIEN, 1967). Normalerweise sind in den Phospholipiden zwei ungesättigte Kohlenstoffatome durch ein gesättigtes getrennt.



Dadurch wird das gesättigte Kohlenstoffatom teilweise aktiviert und kann leicht eines seiner Wasserstoffatome ver-

lieren. Bei Verlust eines Wasserstoffatoms entsteht ein chemisch sehr reaktionsfreudiges Radikalzentrum (ORTEGA et al., 1972).

Wie nun verbrennungsspezifische Toxine mit diesen chemischen Strukturbesonderheiten der Membranlipide, insbesondere mit den teilweise aktivierten Kohlenstoffatomen interferieren, kann hier nicht entschieden werden. Denkbar ist, daß durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den Toxinmolekülen, die molekularen Lipidstrukturen in ihrer funktionellen Integrität gestört werden und dadurch die Membranen in ihren spezifischen Funktionen beeinträchtigt werden.

Angesichts der spontanen Radikalbildungen in Anwesenheit von Sauerstoff in Lipiden des ZNS (DEMOPOULOS et al., 1972), stellt sich die Frage, ob Toxine oder von ihnen ausgelöste Reaktionen, solche Radikalbildungen initiieren oder begünstigen können und damit die Membranlipide zerstören. Die infolge einer evtl. eintretenden Hämolyse bei Verbrennungen auftretenden Hämkomplexe können ebenfalls eine Radikalbildung in Lipiden initiieren und katalysieren (DEMOPOULOS et al., 1972) und somit zu einer Membranschädigung beitragen.

Die tight junctions im Endothelverband der Hirnkapillaren werden von benachbarten Endothelzellmembranen gebildet. Durch Zerstörung des molekularen Aufbaues der beteiligten Membranen wäre eine Veränderung oder sogar eine Öffnung dieser Zellverbindungen möglich (vgl. Kapitelanfang).

Als Wirkungsmechanismus von Steroiden bezüglich des Hirnödems wird immer wieder eine Stabilisierung von Gefäß- und Gliamembranen und damit eine Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke diskutiert. Dieser Mechanismus beruht auf einer Interkalation von Steroiden in Membranen. Sie werden

nämlich in den Winkel bzw. Tasche eingelagert, der bzw. die von cis-konfigurierten, ungesättigten Kohlenstoffketten der Fettsäuren der Membranphospholipide gebildet wird. Dadurch werden die Membranen kompakter (LONG et al., 1970). Steroide schützen so außerdem das aktivierte, reaktionsfreudige Kohlenstoffatom zwischen zwei ungesättigten Kohlenstoffatomen, z. B. vor Toxinen. Die Wirksamkeit von Dexamethason hängt also von der intakten Struktur der Membranphospholipide ab. Sind bei Applikation von Dexamethason diese Strukturen schon weitgehendst zerstört, kann von der Steroid-Therapie, bezüglich der Schutzwirkung auf Membranen, nicht mehr viel erwartet werden.

Aufgrund dieser hypothetischen Vorstellung wäre es also wichtig, Dexamethason bei drohendem Hirnödem nach Verbrennung möglichst frühzeitig und hoch zu dosieren, um viele der reaktiven Strukturen der Membranphospholipide vor Toxinen bzw. deren eventuellen Folgereaktionen zu schützen. Außerdem sollte auf günstige Applikationsintervalle und Dosierungen geachtet werden, damit der Konzentrationsspiegel von Dexamethason nicht zu sehr absinkt. Somit könnte die Funktion der Blut-Hirn-Schranke aufrechterhalten und eine erhöhte Permeabilität derselben für Plasmabestandteile verhindert werden.

Dieser unspezifische Steroid-Effekt von Dexamethason ist von enormer Bedeutung, da er wesentlich schneller eintritt als der spezifische Steroid-Effekt. Die Wirksamkeit von Dexamethason in der Prophylaxe des Hirnödems beruht sehr wahrscheinlich auf diesem unspezifischen Effekt an den Zellmembranen der Blut-Hirn-Schranke.

6.3 Wundheilung

Trotz eines ausgezeichneten Immunsystems der Ratten, zeigten die mit Dexamethason behandelten Tiere Wundheilungsstörungen.

Gegenüber den Kontrolltieren war die Wundheilung erheblich verlängert. Eine erhöhte Infektionsrate konnte aber nicht mit Sicherheit beobachtet werden. Es wurden auch diesbezüglich keine Untersuchungen vorgenommen.

In der konstanten Gefahr der Dehiszenz äußert sich die negative Beeinflussung der Wundheilung durch Corticosteroide. Weniger die Epithelisierung ist gestört als vielmehr die Bindegewebsneubildung infolge Abnahme der Kollagenfasern. Vitamin A, ein Schutzstoff für das gesamte Ektoderm, scheint den katabolen Effekt der Corticosteroide auf die Kollagensynthese zu hemmen und damit die notwendige Narbenbildung zu begünstigen (FRAHM, 1976).

GOBIET (1979) konnte bei über 250 Schädel-Hirnverletzten bezüglich der Nebenwirkungen des Dexamethasons keine erhöhte Frequenz an Infekten sowie Wundheilungsstörungen nachweisen.

6.4 Dexamethason-Therapie im Verbrennungsschock

Allgemein wird anerkannt, daß eine niedrig dosierte Corticosteroidtherapie beim Schock so gut wie unwirksam bleibt.

Bei ausgedehnten Verbrennungen tritt nicht selten eine Schocksymptomatik auf. Der Einsatz von Corticoiden im Rahmen der Verbrennungsschocktherapie bewirkt eine teilweise Blockierung der übertriebenen metabolischen Antwort, um die wertvollen, nur in geringem Umfang vorrätigen Kohlenhydrate vor unnötigem Abbau zu schützen. Eine ihrer Wirkungen ist die erhöhte Umwandlung von Lactat zu Glykogen über die Gluconeogenese. Sie induzieren auch Transaminierungsreaktionen, damit Aminosäuren in zur Energieproduktion verwertbare Triosen oder Intermediärprodukte des Citratcyclus umgewandelt werden. Außerdem können sie dem Citratcyclus verwertbare Substanzen aus dem Fettreservoir zuführen. Damit kann bei

intakter Atmungskette die ATP-Produktion wieder normalisiert werden. Corticosteroide hemmen die lokale Exsudation und proliferative Reaktionen. Der Ödembildung wirken sie durch ihren kapillarabdichtenden Effekt entgegen. In massiver Dosierung sollen sie die periphere und viszerale Mikrozirkulation durch Vasodilatation verbessern (SCHUMER, 1968; FRAHM, 1976; FISCHER, 1976).

In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse von DOLECEK und MAHAFFEY (1970) und DOLECEK et al. (1971) interessant. Sie behandelten Ratten nach einem experimentellen Verbrennungstrauma (20 % der Körperoberfläche, 3. Grad) mit der modifizierten neuroplegischen Mischung M2 (Dihydroergotoxin, Leucinocain und Calcium) und Clemastin. Dadurch konnte die Mikrozirkulation verbessert und der Energieverlust durch Evaporation wahrscheinlich gesenkt werden. Außerdem soll die modifizierte neuroplegische Mischung M2 den Organismus vor der Entkoppelung der Atmungskettenphosphorylierung und den Stoffwechselblöcken im Citratcyclus (Citrat-Synthase und alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase) schützen. Clemastin greift als Antihistaminikum direkt in die Pathogenese des Verbrennungsschocks ein.

Das Herz scheint durch die Verbrennungskrankheit in bezug auf die Energieversorgung relativ wenig beeinflußt zu sein (VAN DE LOO, 1976). So ergibt die Dexamethason-Therapie nach Verbrennung bei den Parametern des Krebs-Cyclus im Myocard keine wesentlichen Veränderungen (SCHUMM, 1983).

Die Leber dagegen wird durch das Verbrennungstrauma in ihrer Funktion schwer beeinträchtigt (VAN DE LOO, 1976). KOCH (Diss. in Vorbereitung) konnte durch Dexamethason-Therapie verbesserte Verhältnisse im Citratcyclus der Leber nachwei-

sen, so daß insgesamt eine bessere Stoffwechselsituation bezüglich der Energiegewinnung angenommen werden darf.

Mit Dexamethason kann auch der Entwicklung eines Hirnödems nach Verbrennungen vorgebeugt werden. Es sei dahingestellt, ob bei äquieffektiver Dosierung Dexamethason anderen Glucocorticoiden überlegen ist. Zwei Gründe sprechen jedenfalls für seine bevorzugte Verwendung in der Prophylaxe und Therapie des Hirnödems: eine praktisch nicht vorhandene Salzretention und seine pharmakokinetischen Eigenschaften. Dexamethason zeigt die günstigeren Verhältnisse im Vergleich der Liquorspiegel mit Cortisol und Prednisolon nach intravenöser Gabe (FUHRMEISTER und BERNDT, 1976).

Das Dosierungsschema für die Dexamethason-Therapie nach Verbrennungen entspricht dem der Dexamethason-Therapie bei Schädel-Hirn-Traumatikern.

Derzeitige Dosierungsempfehlung für das akute Hirnödem beim Erwachsenen (KRETSCHMER, 1982 und nach Angaben von E. MERCK):

initial	40 - 100 mg i. v., dann anschließend am
1. - 3. Tag	1 Ampulle zu 8 mg i. v. oder i. m. alle 2 - 4 Stunden
4. - 6. Tag	1 Ampulle zu 8 mg i. v. oder i. m. alle 4 Stunden
7. - 10. Tag	1 Ampulle zu 4 mg i. v. oder i. m. alle 4 Stunden
11. - 12. Tag	Dosierungsreduktion durch Verlängerung der Intervalle

Wichtig scheint auf jeden Fall zu sein, daß die Initialdosis möglichst hoch und frühzeitig nach einem Verbrennungstrauma verabreicht wird, um im "Wettlauf" mit den verbrennungsspezifischen Toxinen um die Membranen und die Blut-Hirn-Schranke eine Chance zu haben.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem bereits Untersuchungen über die Glykolyse (MAUCHER, 1980; NÜBEL, 1980) und den Citratcyclus (HACKER, 1982; OEHLER, 1981) im Gehirn nach einem standardisierten Verbrennungstrauma vorliegen, ist es die Aufgabe dieser Arbeit, das Verhalten der Konzentrationen von Metaboliten des Citratcyclus im Gehirn von Ratten nach einer Verbrennung mit 250 °C von ungefähr 20 % der Körperoberfläche unter einer Dexamethason-Therapie zu untersuchen. Dexamethason wurde jeweils 12 Stunden und 24 Stunden p. c. in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht und 48 Stunden p. c. in einer Dosis von 1,3 mg/kg Körpergewicht intramuskulär appliziert. Gemessen wurden die Metabolitgehalte von Citrat, Isocitrat, alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat im Rattengehirn 12, 24 und 48 Stunden und 7 Tage nach dem Verbrennungstrauma. Die ermittelten Konzentrationen wurden mit den Werten einer unverbrannten und einer verbrannten Kontrollgruppe und untereinander verglichen.

Fragestellung dieser Arbeit ist: Kann im Tierversuch mit Hilfe einer hochdosierten Dexamethason-Therapie die Letalität nach Verbrennungen (z. B. aufgrund eines Schocks und Hirnödems) gesenkt werden und wie verhalten sich die oben angeführten Metabolite im Gehirn von Ratten nach einem standardisierten Verbrennungstrauma und einer intramuskulären Dexamethason-Therapie?

Die Untersuchung wurde an 436 männlichen und 177 weiblichen Ratten vom Stamm Wistar durchgeführt. Die Tiere wurden mit Nembutal (Pentobarbital) narkotisiert und anschließend wurde nach vorheriger Rasur die Haut an Bauch und Rücken mit einem 250 °C heißen Kupferstempel verbrannt. Die Behandlung mit Dexamethason erfolgte wie erwähnt. Nach Entnahme der Gehirne unter Gefrierstopbedingung wurden die Parameter la-

borchemisch bestimmt. Mit Hilfe des U-Tests (Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY) wurden die gewonnenen Konzentrationswerte statistisch verglichen.

Die Gesamtletalität der männlichen Ratten betrug 15,14 %, die der weiblichen Ratten 75,14 %. In den ersten 48 Stunden verstarben 43,95 % der männlichen und 97,74 % der weiblichen Ratten. Die Letalitätsstatistik der therapierten weiblichen Ratten verhält sich qualitativ so, wie die der untherapierten männlichen Ratten, d. h. hohe Gesamtletalität mit einer signifikanten Häufung der Letalität in den ersten 48 Stunden. Bei den therapierten männlichen Tieren kann keine signifikante Häufung der Letalität in irgendeinem Zeitintervall festgestellt werden.

Die Konzentration von Citrat im Gehirn ist 12 und 24 Stunden nach der Verbrennung leicht, nach 48 Stunden und 7 Tagen signifikant gegenüber der unverbrannten Kontrollgruppe abgefallen.

Der Gehalt an Isocitrat im Gehirn unterscheidet sich 12 und 48 Stunden p. c. nicht signifikant von der unverbrannten Kontrollgruppe. Die nach 24 Stunden und 7 Tagen gemessenen Werte sind signifikant erhöht.

Alpha-Ketoglutarat liegt zu allen gemessenen Zeitpunkten signifikant über dem Wert der Kontrolle, wobei der 48-Stundenwert mehr als dreimal so hoch ist wie der Kontrollwert.

Der Fumaratwert fällt 12 Stunden nach dem Trauma leicht ab und steigt dann auf Werte an, die sich nicht signifikant vom Kontrollwert unterscheiden.

Die Malatkonzentration sinkt 12 Stunden p. c. signifikant ab, steigt nach 24 Stunden wieder auf das Niveau der Kontrollgruppe an und fällt dann erneut ab.

Die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß die Letalität nach einem Verbrennungstrauma, vor allem in den ersten 48 Stunden, zumindest bei den männlichen Ratten mit Hilfe einer Dexamethason-Therapie enorm gesenkt werden konnte. Da nach einer Verbrennung ein Hirnödem entstehen und zum Tode führen kann, darf hier als Ursache für die Letalitätssenkung der kapillarabdichtende, also antiödematose, unspezifische Steroid-Effekt angenommen werden. Unklar bleibt, ob bei weiblichen Ratten ein antiglucocorticoider Östrogeneffekt von Bedeutung ist.

Unter der Steroidtherapie zeigen die Metabolite Citrat, Isocitrat, Fumarat und Malat mehr oder weniger eine Tendenz in Richtung der Kontrollwerte, was eine Normalisierung der Enzymaktivitäten im Citratcyclus vermuten läßt. Die erhöhten Werte von alpha-Ketoglutarat können auf eine Beeinflussung von Transaminierungsreaktionen durch Dexamethason hinweisen.

Bei der Bewertung der Stoffwechselsituation muß beachtet werden, daß Rattenhirngewebe im Gegensatz zum Gehirn beim Menschen, Fettsäuren metabolisieren kann und daß somit unter Steroidtherapie im Rattengehirn vermehrt Fettsäuren in den Citratcyclus eingeschleust werden.

Darüber hinaus wurde versucht die therapeutische Wirkung von Dexamethason in bezug auf das Hirnödem nach schweren Verbrennungen aufgrund generalisierter Permeabilitätsstörungen mit Hilfe des unspezifischen Steroid-Effektes zu erklären. Die Frage, wie sich verbrennungsspezifische Toxine auf die Blut-Hirn-Schranke auswirken, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

8 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotropin, adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
APAD	3-Acetylpyridin-adenin-dinucleotid
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
CoA	Coenzym A
DNA	Desoxyribonucleinsäure
FG	Frischgewicht
GABA	gamma-Aminobuttersäure
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
ICDH	Isocitrat-Dehydrogenase
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
KG	Kontrollgruppe
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MDH	Malat-Dehydrogenase
NAD	NAD^+, Nicotinamid-adenin-dinucleotid
$NADH_2$	NADH + H^+, reduziertes NAD
NADP	$NADP^+$, Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
$NADPH_2$	NADPH + H^+, reduziertes NADP
OA	Oxalacetat
p. c.	post combustionem
RES	Retikulo-endotheliales System
RNA	Ribonucleinsäure
ZNS	Zentralnervensystem

9 TABELLEN

Einzelergebnisse der Citrat-Bestimmungen im Rattengehirn (in mMol/kg FG):

12 h	24 h	48 h	7 d
0,377	0,394	0,257	0,411
0,548	0,479	0,222	0,430
0,599	0,497	0,274	0,343
0,567	0,373	0,258	0,278
0,328	0,427	0,291	0,313
0,382	0,475	0,223	0,276
0,313	0,443	0,258	0,260
0,346	0,408	0,138	0,259
0,348	0,551	0,257	0,224
0,468	0,760	0,274	0,325
0,656	0,363	0,308	0,344
0,518	0,483	0,276	0,484
0,383	0,517	0,293	0,351
0,436	0,139	0,277	0,350
0,366	0,162	0,657	0,246
0,348	0,123	0,570	0,263
0,382	0,122	0,310	0,334
0,469	0,124	0,462	0,333
0,295	0,227	0,565	0,175
0,331	0,353	0,411	0,267
0,313	0,349	0,310	0,209
0,467	0,404	0,428	0,209
0,293	0,419	0,411	0,209
0,363	0,406	0,531	0,088
		0,547	
n = 24	n = 24	n = 25	n = 24

Einzelergebnisse der Isocitrat-Bestimmungen im Rattengehirn (in mMol/kg FG):

12 h	24 h	48 h	7 d
0,182	0,207	0,191	0,311
0,085	0,211	0,161	0,281
0,211	0,225	0,182	0,252
0,190	0,188	0,155	0,254
0,210	0,202	0,194	0,304
0,215	0,230	0,181	0,372
0,269	0,127	0,192	0,233
0,204	0,192	0,176	0,248
0,221	0,191	0,185	0,268
0,258	0,323	0,219	0,260
0,282	0,191	0,217	0,238
0,260	0,174	0,183	0,234
0,236	0,262	0,206	0,227
0,293	0,361	0,219	0,257
0,174	0,370	0,238	0,207
0,197	0,333	0,249	0,233
0,218	0,298	0,268	0,311
0,231	0,284	0,217	0,235
0,205	0,365	0,281	0,260
0,208	0,388	0,242	0,259
0,176	0,387	0,219	0,308
0,180	0,371	0,242	0,342
0,217	0,373	0,183	0,212
0,202	0,359	0,184	0,181
0,285		0,197	0,142
n = 25	n = 24	n = 25	n = 25

Einzelergebnisse der alpha-Ketoglutarat-Bestimmungen im Rattengehirn (in mMol/kg FG):

12 h	24 h	48 h	7 d
0,0274	0,0089	0,0227	0,0037
0,2595	0,0177	0,0284	0,0030
0,0490	0,0124	0,0142	0,0074
0,0468	0,0185	0,0227	0,0326
0,0339	0,0073	0,0177	0,0206
0,0180	0,0073	0,0270	0,0128
0,0305	0,0022	0,0142	0,0111
0,0168	0,0133	0,0256	0,0073
0,0133	0,0059	0,0208	0,0185
0,0203	0,0184	0,0252	0,0142
0,0113	0,0248	0,0141	0,0121
0,0176	0,0247	0,0171	0,0305
0,0169	0,0170	0,0200	0,0118
0,0192	0,0184	0,0156	0,0089
0,0163	0,0142	0,0291	0,0059
0,0234	0,0298	0,0362	0,0324
0,0142	0,0312	0,0256	0,0288
0,0170	0,0270	0,0234	0,0252
0,0213	0,0248	0,0291	0,0274
0,0199	0,0271	0,0248	0,0252
0,0177		0,0256	0,0231
0,0238		0,0213	
0,0206		0,0213	
0,0170		0,0270	
0,0199		0,0227	
n = 25	n = 20	n = 25	n = 21

Einzelergebnisse der Fumarat-Bestimmungen im Rattengehirn (in mMol/kg FG):

12 h	24 h	48 h	7 d
0,0493	0,0397	0,0545	0,0693
0,0545	0,0655	0,0647	0,1137
0,0199	0,0497	0,0302	0,0495
0,0493	0,1087	0,0149	0,0599
0,0691	0,0842	0,0648	0,0848
0,0497	0,1299	0,0497	0,0990
0,0545	0,1148	0,0993	0,0990
0,0603	0,0847	0,0846	0,0791
0,0657	0,1395	0,1433	0,1251
0,0544	0,1259	0,1785	0,0694
0,0549	0,0497	0,0842	0,0447
0,1175	0,0397	0,1780	0,3168
0,0350	0,0594	0,0497	0,0693
0,0496	0,0149	0,0694	0,0448
0,0495	0,0500	0,0795	0,1124
0,0644	0,0099	0,0608	0,0546
0,0347	0,0644	0,0696	0,1086
0,1045	0,0944	0,1043	0,0397
0,0792	0,0944	0,0992	0,0447
0,0694	0,0701	0,0942	0,0500
0,0754	0,0448	0,1738	0,0401
0,0692	0,0148	0,0988	0,1031
0,0745	0,0247	0,0944	0,0602
0,0939	0,0615	0,0791	0,0500
0,0695	0,0497	0,0844	
n = 25	n = 25	n = 25	n = 24

Einzelergebnisse der Malat-Bestimmungen im Rattengehirn (in mMol/kg FG):

12 h	24 h	48 h	7 d
0,282	0,315	0,365	0,253
0,277	0,313	0,317	0,241
0,311	0,350	0,359	0,245
0,302	0,301	0,341	0,307
0,301	0,352	0,388	0,396
0,376	0,420	0,341	0,293
0,360	0,525	0,346	0,293
0,365	0,407	0,358	0,373
0,301	0,343	0,337	0,286
0,331	0,340	0,341	0,410
0,293	0,376	0,307	0,331
0,362	0,322	0,311	0,486
0,301	0,374	0,292	0,282
0,299	0,371	0,365	0,343
0,341	0,307	0,369	0,401
0,295	0,314	0,352	0,340
0,341	0,343	0,351	0,311
0,293	0,338	0,312	0,251
0,286	0,327	0,342	0,351
0,339	0,331	0,292	0,335
0,293	0,282	0,352	0,369
0,292	0,307	0,321	0,340
0,296	0,340	0,292	0,353
0,388	0,331	0,318	0,353
0,331	0,299	0,283	0,331
n = 25	n = 25	n = 25	n = 25

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. AHNEFELD, F.W.: Die initiale Phase der Verbrennungskrankheit.
In: FINGER, G. (ed.):
Wehrdienst und Gesundheit. Bd. XIII
Darmstadt: Wehr und Wissen Verlagsgesellschaft MBH 1966.

2. AHNEFELD, F.W. und H.U. HAUG: Verbrennungsschock.
Chirurg 45, 106 - 110 (1974).

3. ANTOON, A.Y., J.J. VOLPE and J.D. CRAWFORD: Burn encephalopathy in children.
Pediatrics 50, 609 - 616 (1972).

4. ARTURSON, G.: Evaporation and fluid replacement.
In: Research in burns. Ed. by
MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA
Bern, Stuttgart: Huber 1971.

5. BASCH, A. and I.G. FAZEKAS: Increased permeability of the blood-brain barrier following experimental thermal injury of the skin.
Angiologica 7, 357 - 364 (1970).

6. BATSTONE, G.F., K.G.M. ALBERTI, L. HINKS, P. SMYTHE, J.E. LAING, C.M. WARD, D.W. ELY and S.R. BLOOM: Metabolic studies in subjects following thermal injury.
Burns 2, 207 - 225 (1976).

7. BAUER, F.E.: Untersuchungen des Fettstoffwechsels nach experimenteller Verbrennung.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1977.

8. BAXTER, CH.R., E.P. FRENKEL, G.T. SHIRES and CH.A. CRENSHAW: Rheologic changes in acute thermal burns.
In: Research in burns. Ed. by MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA
Bern, Stuttgart: Huber 1971.

9. BAXTER, J.D., G.G. ROUSSEAU, M.C. BENSON, R.L. GARCEA, J. ITO and G.M. TOMKINS: Role of DNA and specific cytoplasmic rezeptors in glucocorticoid action.
Proc. nat. Acad. Sci. 69, 1892 (1972).

10. BENSON, V.M., R.L. MCLAURIN and E.C. FOULKES: Traumatic cerebral edema.
Arch. Neurol. 23, 179 - 186 (1970).

11. BIESOLD, D. und H. MATTHIES: Neurobiologie.
1. Aufl. Stuttgart, New York: Fischer 1977.

12. BIRKE, G., L.A. CARLSON, U.S. VAN EULER, S.-O. LILJEDAHL and L.-O. PLATIN: Studies on burns.
Acta chir. scand. 138, 321 - 333 (1972).

13. BREMER, J. and E.J. DAVIS: Citrate as a regulator of acetyl-CoA metabolism in liver mitochondria.
Biochimica et Biophysica Acta 370, 564 - 572 (1974).

14. BUDDECKE, E.: Grundriss der Biochemie.
5., neubearb. Aufl. Berlin, New York: de Gruyter 1977.

15. CALDWELL, F.T.: Changes in energy metabolism during recovery from injury (burns).
In: Energy metabolism in trauma. Ed. by PORTER, R. and J. KNIGHT. A Ciba foundation symposium 23 - 38
London: Churchill 1970.

16. CERVOS-NAVARRO, J. und H. SCHNEIDER: Pathologie des Nervensystems I.
In: DOERR, W. und G. SEIFERT (ed.): Spezielle pathologische Anatomie.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1980.

17. CUTHBERTSON, D.P.: Modern review of the disturbed metabolism consequent on thermal burning.
J. Roy. Coll. Surg. Edinb. 15, 239 - 249 (1970).

18. DAVIES, J. and S.-O. LILJEDAHL: Protein catabolism and energy utilization in burned patients treated at different environmental temperatures.
In: Energy metabolism in trauma. Ed. by PORTER, R. and J. KNIGHT. A Ciba foundation symposium 59 - 78
London: Churchill 1970.

19. DEMOPOULOS, H.B., P. MILVY, S. KAKARI and J. RANSOHOFF: Molecular aspects of membrane structure in cerebral edema.
In: Steroids and brain edema. Ed. by REULEN, H.J. and K. SCHÜRMANN
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972.

20. DOLECEK, R. and W. MAHAFFEY: The uncoupling phenomenon and metabolic blocks after burns.
Acta chir. Plast. 12, 217 - 222 (1970).

21. DOLECEK, R., D. BURYSKOVA, M. BUSE, Z. KONICKOVA, D. KUPERMINC, W. MAHAFFEY and M. ZAVADA: Metabolic and morphologic response after burns: impairement of energy metabolism and therpeutic possibilities.
In: Research in burns. Ed. by MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA
Bern, Stuttgart: Huber 1971.

22. DOMRES, B.: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach experimentellem Verbrennungstrauma.
Med. Habil.schr. Tübingen 1977.
Schriftenreihe der DRF 2, Stuttgart-Bernhausen.

23. DOMRES, B., W. HELLER, O. MAUCHER und C. NÜBEL: Experimentelle Untersuchungen zum Hirnödem im akuten Verbrennungsschock.
In: Zusammenfassungen, abstracts.
2. Internationales Schocksymposium in Berlin 15. - 17. November 1979.

24. DOTZAUER, G. und H. JACOB: Über Hirnschäden unter akutem Verbrennungstod.
Dtsch. Z. gerichtl. Med. 41, 129 - 146 (1952).

25. EISELE, G.: Das Hirnödem und seine Behandlung mit Dexamethason.
Scripta medica merck 8, 6. Aufl.
Darmstadt 1980.

26. EISELE, G.: Schock.
Scripta medica merck
Darmstadt 1980.

27. EMERY, J.L. and D.A.C. REID: Cerebral edema and spastic hemiplegia following minor burns in young children.
Brit. J. Surg. 50, 53 - 56 (1962).

28. ENGEL, F.L.: The significance of the metabolic changes during shock.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 55, 381 - 393 (1952).

29. FASOL, P., H. BINDER, N. MUTZ, T. REISNER, R. SCHEDL, W. SEBEK und M. STRICKNER: Erfahrungen mit der Messung des intracraniellen Druckes beim schweren Schädelhirntrauma.
Unfallheilkunde 84, 89 - 100 (1981).

30. FISCHER, H.: Behandlung von Patienten mit Verbrennungen in Sowjetrußland.
Akt. Traumatologie 6, 357 - 360 (1976).

31. FRAHM, H.: Kortikosteroidtherapie nichtendokriner Erkrankungen.
In: JORES, A. und H. NOWAKOWSKI (ed.): Praktische Endokrinologie.
4. überarb. u. erw. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1976.

32. FUHRMEISTER, U. und S.F. BERNDT: Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Hirnödems.
Dtsch. Ärztebl. 24, 1601 - 1607 (1976).

33. GALICICH, J.H., A. FRENCH and J.C. MELBY: Use of Dexamethason in treatment of cerebral edema associated with brain tumors.
J.-Lancet 81, 46 - 53 (1961).

34. GIBSON, T. and A. BROWN: Study of burns and scalds. Part III: replacement therapy in burn shock. London: His Majesty's Stationary Office 1944.

35. GOBIET, W.: Die Behandlung des akuten traumatischen Hirnödems. Notfallmedizin 2, 98 - 103 (1976).

36. GOBIET, W.: Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen im akuten posttraumatischen Stadium. Anaesthesist 26, 187 - 195 (1977).

37. GOBIET, W.: Intensivtherapie nach Schädel-Hirn-Trauma. 2. korrig. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1979.

38. GOBIET, W. und W.J. BOCK: Der cerebrale Perfusionsdruck. Anaesthesist 23, 253 - 257 (1974).

39. GOTTSTEIN, U., W. MÜLLER, W. BERGHOFF, H. GÄRTNER und K. HELD: Zur Utilisation von nicht-veresterten Fettsäuren und Ketonkörpern im Gehirn des Menschen. Klin. Wschr. 49, 406 - 411 (1971).

40. HACKER, W.: Das Verhalten von Fumarat, Malat, Kalium, Natrium und des Wassergehaltes im Gehirn nach tierexperimenteller Verbrennung. Med. Diss. Tübingen 1982.

41. HARDING, S.M.: Molekulare Interaktionen der Glukocorticoide. Selecta 23, 2355 (1980).

42. HARTMANN, A., E. ALBERTI, H.-J. SCHÜTZ und F. SCHREKKENBERGER: Die Wirkung von Furosemid und Dexamethason auf den Liquordruck beim Hirntumor. Med. Welt 27, 884 - 886 (1976).

43. HAYNES, R.C. and F. MURAD: Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analoges; inhibitors of adrenocorticalsteroid biosynthesis.
In: The pharmacological basis of therapeutics. Ed. by
GOODMAN, L.S. and A. GILMAN
New York, Stuttgart: Schattauer 1980.

44. HERGT, K.: Thrombocyte counts and their relation to the clinical condition of the burned patient.
In: Research in burns. Ed. by
MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA
Bern, Stuttgart: Huber 1971.

45. HERRMANN, F., M. GAAB, K.-W. PFLUGHAUPT und P. GRUSS: Medikamentöse Therapie beim experimentellen Hirnödem.
Neurochirurgia 24, 39 - 46 (1981).

46. HETTICH, R.: Untersuchung der Mikrozirkulation und Ödembildung nach experimentellen Hautverbrennungen.
Med. Habil.schr. Tübingen 1977.

47. HIRANO, A.: The fine structure of brain in edema.
In: The structure and function of nervous tissue. Vol. II Ed. by
BOURNE, G.H.
New York: Academic Press 1969.

48. HOPPE, E., L. CHRISTENSEN and K.W. CHRISTENSEN: The clinical outcome of patients with severe head injuries, treated with highdose Dexamethason, hyperventilation and barbiturates. Neurochirurgia 24, 17 - 20 (1981).

49. HUGHES, J.R. and J. COYAFFA: Seizures following burns of the skin. Dis. Ner. Syst. 34, 203 - 211 (1973).

50. IGNELZI, R.J.: Cerebral edema: present perspectives. Neurosurgery 4, 338 - 342 (1979).

51. JAWORSKA, M. and I. HANC: Cerebral tissue reaction to burn trauma in children. Acta chir. Plast. 7, 52 - 57 (1965).

52. KARITZKY, D., W. VON PETRYKOWSKI, R. BOHLAYER und H. ZEISEL: Untersuchungen zur Erholung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse nach hochdosierter Dexamethason-Therapie. Dtsch. med. Wschr. 105, 1086 - 1089 (1980).

53. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 11. Aufl. Stuttgart: Thieme 1980.

54. KOBRINE, A.J. and L.G. KEMPE: The treatment of closed head injury. Milit. Med. 138, 495 - 496 (1973).

55. KOCH, W.: Verhalten der Substanzen Citrat, Isocitrat, Alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat des Citronensäurecyclus bei experimenteller Verbrennung dritten Grades unter Dexamethasontherapie in der Leber. Med. Diss. Tübingen (in Vorbereitung).

56. KORNBERG, R.D. and H. MCCONNELL: Inside-outside transitions of phospholipids in vesicle membranes.
Biochemistry 10, 1111 - 1120 (1971).

57. KOSLOWSKI, L.: Der Wandel der Infektion als Krankheitsfaktor und Todesursache nach Verbrennungen.
Langenbecks Arch. Chir. 304, 672 - 675 (1963).

58. KOSLOWSKI, L.: Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen - neuere Einsichten und Erfahrungen.
Chirurg 41, 385 - 390 (1970).

59. KOSLOWSKI, L.: Die Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit im Lichte neuer Forschungsergebnisse.
Langenbecks Arch. Chir. 329, 880 - 888 (1971).

60. KOSLOWSKI, L. und F. KRAUSE: Kälte und Wärme.
In: SIEGENTHALER, W. (ed.):
Klinische Pathophysiologie
3. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1976.

61. KOSLOWSKI, L. und B. DOMRES: Verbrennungen und Verbrühungen.
In: KORTING, G.W. (ed.):
Dermatologie in Praxis und Klinik II.
Stuttgart: Thieme 1980.

62. KOSLOWSKI, L., B. DOMRES, W. HELLER, R. HETTICH, K. SCHMIDT und W. VON KOTTEN: Neuere Entwicklungen in der Forschung und Behandlung von Verbrennungen.
Med. Welt 28, 1495 - 1504 (1977).

63. KREBS, H.A.: Rate control of the tricarboxylic acid cycle.
Adv. Enz. Regul. 8, 335 - 353 (1970).

64. KREMER, B., J. SCHÖLMERICH, M. ALLGÖWER, K. SCHMIDT, A. SCHWEITZER und G. SCHOENENBERGER: Zur Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit.
Helv. chir. Acta 45, 147 - 151 (1978).

65. KRETSCHMER, K.-H.: Therapeutische Leitlinien für die Akutphase gedeckter Schädel-Hirn-Verletzungen.
Unfallheilkunde 85, 185 - 191 (1982).

66. LEVINSON, B., J.D. BAXTER, G. ROUSSEAU and G. TOMKINS: Cellular site of glucocorticoid-receptor complex formation.
Science 175, 189 (1972).

67. LONG, D.M., J.F. HARTMANN and L.A. FRENCH: The response of human cerebral edema to glucosteroid administration.
Neurology 16, 521 - 528 (1966).

68. LONG, R.A., F. HRUSKA and H.D. GESSER: Membrane condensing effect of cholesterol and the role of its hydroxyl groups.
Biochem. biophys. Res. Commun. 41, 321 - 327 (1970).

69. LOO, H.-M. VAN DE: Über den Metabolitgehalt von Glucose, Fructose-1.6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Glycerinaldehydphosphat, Pyruvat, Lactat und ATP im Muskel, in der Leber, in den Nieren und im Herz der Ratte in der Schockphase nach experimenteller Verbrennung bei 250 °C.
Med. Diss. Tübingen 1976.

70. LUTZ, H. und R. KLOSE: Pathophysiologie des Schocks. Mschr. Kinderheilk. 122, 101 - 106 (1974).

71. MAUCHER, N.O.: Das Verhalten von Fructose-1.6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat, Lactat, Pyruvat und Kalium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung. Med. Diss. Tübingen 1980.

72. MCEWEN, B.S., J. WEISS and L. SCHWARTZ: Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. Nature 220, 911 - 912 (1968).

73. MEINIG, G., H.J. REULEN, C. MAGAWLY and E. ZÖLLNER: Brain energy metabolism in global brain edema. Acta Neurochir. 41, 273 - 286 (1978).

74. MERCK, E.: Informationsbroschüre zu Fortecortin^{R}. Darmstadt 1981.

75. MILLER, J. and P. LEECH: Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volumepressure relationships in patients. J. Neurosurg. 42, 274 - 281 (1975).

76. MORRISON, B.: Study of burns and scalds in children. Arch. Dis. Child. 22, 129 - 151 (1947).

77. MURPHY, B., J. COSGROVE, M. MCILQUHAM and C. PATTEE: Adrenal corticoid levels in human cerebrospinal fluid. Canad. med. Ass. J. 97, 13 - 17 (1967).

78. NEUMANN, F. und B. SCHENCK: Endokrinpharmakologie.
In: FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (ed.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
2. überarb. u. erw. Aufl.
Wien, Zürich: Bibliographisches Institut 1977.

79. NÜBEL, C.E.: Über den Energiestoffwechsel des Gehirns nach experimenteller Verbrennung unter besonderer Berücksichtigung von Adenosintriphosphat, Glucose, Glucose-6-phosphat und Fructose-6-phosphat.
Med. Diss. Tübingen 1980.

80. O'BRIEN, J.: Cell membranes: composition, structure and function.
J. Theor. Biol. 15, 307 - 324 (1967).

81. OEHLER, U.-G.: Verhalten von Citrat, Isocitrat und alpha-Ketoglutarat sowie Zink und Magnesium im Gehirn nach experimenteller Verbrennung mit 250 °C.
Med. Diss. Tübingen 1981.

82. ORTEGA, B.D., H.B. DEMOPOULOS and J. RANSOHOFF: Effect of antioxidants on experimental cold-induced cerebral edema.
In: Steroids and brain edema. Ed. by REULEN, H.J. and K. SCHÜRMANN
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972.

83. PETERSEN, I., R. SÖRBYE, B. JOHANSON, E. AVELLAN and L.-E. GELIN: An elctroencephalographic and psychiatric study of burn cases.
Acta Chir. Scand. 129, 359 - 366 (1965).

84. PIETSCH, G. und D. SAUER: Eiweißstoffwechsel und Eiweißbedarf nach Verbrennungen.
Z. ärztl. Fortbild. 73, 717 - 718 (1979).

85. PIETSCH, G., E. ROSE, W. BÖHLAND, I. RIEDEBERGER und D. SAUER: Stoffwechselveränderungen nach thermischen Verletzungen.
Z. ärztl. Fortbild. 70, 873 - 877 (1976).

86. POCHE, R.: Nervensystem.
In: MESSEN, H. (ed.):
Handbuch der allgemeinen Pathologie 3. Band/ 7. Teil
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977.

87. POLLERT, B.: Verhalten von Citrat, Isocitrat, alpha-Ketoglutarat und der Isocitrat-Dehydrogenase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 250 °C.
Med. Diss. Tübingen 1978.

88. PRADOS, M., B. STROWGER and W. FEINDEL: Studies on cerebral edema. II. Reaction of the brain to exposure to air; physiologic changes.
Arch. Neurol. Psych. 54, 290 - 300 (1945).

89. REULEN, H.J., A. HADJIDIMOS and K. SCHÜRMANN: The effect of dexamethasone on water and electrolyte content and on rCBF in perifocal brain edema in man.
In: Steroids and brain edema. Ed. by REULEN, H.J. and K. SCHÜRMANN
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972.

90. REULEN, H.J., F. MEDZIHRADSKY, R. ENZENBACH, F. MARGUTH and W. BRENDEL: Electrolytes, fluids and energy metabolism in human cerebral edema. Arch. Neurol. 21, 517 - 525 (1969).

91. RÖDING, H. und P.-M. BAUERS: Klinische Symptome bei schweren Verbrennungsverletzungen. Zbl. Chir. 101, 1473 - 1480 (1976).

92. SANO, K., H. HATANAKA, S. KAMANO and H. MASUZAWA: Steroids and the blood-brain barrier with special reference to treatment of brain edema. Neurol. med.-chir. 5, 21 - 43 (1963).

93. SAWCHUK, R.I. and T.S. RECTOR: Drug kinetics in burn patients. Clin. Pharmacokin. 5, 548 - 556 (1980).

94. SCHOEN, R.E., C. WELLS and S. KOLMEN: Viscometric and microcirculatory observations following flame injury. J. Trauma 11, 619 (1971).

95. SCHOENENBERGER, G.A., M. ALLGÖWER, B. KREMER und K. STÄDTLER: Neue Gesichtspunkte zur Verbrennungskrankheit. Chirurg 47, 582 - 588 (1976).

96. SCHUMER, W.: Localization of the energy pathway block in shock. Surgery 64, 55 - 59 (1968).

97. SCHUMER, W. and J. KUKRAL: Metabolism of shock. Surgery 63,1 630 - 631 (1968).

98. SCHUMM, W.: Verhalten von Isocitrat, alpha-Ketoglutarat, Fumarat und Malat im Herzmuskel der Ratte nach experimenteller Verbrennung unter Dexamethasontherapie.
Med. Diss. Tübingen (1983).

99. SEGAWA, H. and R. PATTERSON: Role of platelets in vasogenic brain edema. I. Significance of thrombus formation in the damaged vessels.
Arch. Neurol. 38, 265 - 270 (1981).

100. SØRENSEN, B.: Moderne Aspekte der Schockbehandlung bei ausgedehnten Verbrennungen.
Zbl. Chir. 101, 1495 - 1500 (1976).

101. SOLCHER, H.: Striäre initiale Entmarkungsherde nach Verbrennung mit längerer Überlebenszeit.
Acta neuropath. 19, 75 - 78 (1971).

102. SOLOGUB, V.K., I.I. VINOKUROVA i R.I. KAEM: Mikrotsirkuliatsiia i patomorfologicheskie izmenenia u bol'nykh v sostoianni ozhogovogo shoka.
Khirurgiia (Moskva) 6, 58 - 60 (1976).

103. STEINER, K. und K.U. BÜHRING: Pharmakokinetik und Metabolismus nach einmaliger i. v. und i. m. Applikation bei Wistar-Ratten und Miniaturschweinen.
Bericht, E. MERCK
Darmstadt 1978.

104. THRELFALL, C.J.: Intermediary carbohydrate metabolism in injured rat liver in relation to heat production.
In: Energy metabolism in trauma. Ed. by PORTER, R. and J. KNIGHT. A Ciba foundation symposium 127 - 144
London: Churchill 1970.

105. VARMA, D.R. and S. MULAY: Ant-inflammatory and ulcerogenic effects and pharmacokinetics of Dexamethason in protein-deficient rats.
J. Pharm. exp. Therap. 214, 197 - 202 (1980).

106. VERAGUT, U.P.: Metabolische Veränderungen im Schock.
Verh. dtsch. inn. Med. 77, 1239 - 1243 (1971).

107. WALKER, I. and H. SHENKIN: Studies on the toxemia syndrome after burns: II. Central nervous system changes as a cause of death.
Ann. Surg. 121, 301 - 313 (1945).

108. WALKER, M.D., R.I. HENKIN, A. HARLON and A. CASPER: Distribution of tritiated cortisol in blood, brain, CSF and other tissues of the cat.
Endocrinology 88, 224 - 232 (1971).

109. WEINSTEIN, J.D., F. TOY, M. JAFFE and H. GOLDBERG: The effect of dexamethasone on brain edema in patients with metastatic brain tumors.
Neurology 23, 121 - 129 (1973).

110. WELLHÖNER, H.-H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
2. überarb. Aufl.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976.

111. WENZEL, N.W. Verhalten von ATP, Glucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat und Magnesium im Gehirn nach einem kontrolliertem Verbrennungstrauma und ihre Beeinflussung durch eine Behandlung mit Dexamethason in der Schockphase. Med. Diss. Tübingen (1981).

112. WITZLEB, E.: Funktionen des Gefäßsystems. In: SCHMIDT, R.F. und G. THEWS (ed.): Physiologie des Menschen. 19. überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977.

113. YOUNG, V.R. and N. SCRIMSHAW: The physiology of starvation. Sci. Amer. 225, 14 - 21 (1971).

114. ZAWACKI, B.E., K. SPITZER, A. MASON and L. JOHNS: Does increased evaporative water loss cause hypermetabolism in burned patients? Ann. Surg. 171, 236 - 240 (1970).

115. ZELLWEGER, G.: Die Behandlung der Verbrennung. 1. Aufl. Köln-Lövenich: Deutscher Ärzteverlag GmbH 1981.

116. ZELLWEGER, G. und N. GANZONI: Letalität und Morbidität bei Verbrennungen: Erfahrungen des Behandlungszentrums in Zürich 1967 - 1977. Helv. chir. Acta 45, 753 (1978).

117. ZIEGLER, C. und G. DRESSLER: Die Pathophysiologie und Pathobiochemie der Verbrennungskrankheit. Z. ärztl. Fortbild. 65, 62 - 67 (1971).

Herrn Professor Dr. HELLER danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Forschungslabor und im Kleintierstall der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen.

Ebenfalls danke ich Herrn SCHUBRING vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen für die statistische Berechnung der experimentellen Daten.

Für die Hilfe bei der Abfassung der Arbeit danke ich Frau S. NICK besonders.

LEBENSLAUF

Name	:	Ulrich Bosch
Geburtsdatum	:	22.01.1957
Geburtsort	:	Heidenheim/Brenz
Eltern	:	Ernst Bosch, Webmeister Annemarie Bosch, geb. Streit, kaufmännische Angestellte
Grundschule	:	1964: Eintritt in die Silcherschule in Heidenheim-Mergelstetten
Gymnasium	:	1967: Wechsel in das Hellenstein-Gymnasium in Heidenheim
		1976: Ablegung der ordentlichen Reifeprüfung
Studium	:	1977: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hohenheim
		1978: Wechsel an die Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
		1979: Ablegung der ärztlichen Vorprüfung
		Famulatur auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Heidenheim
		1980: Ablegung des ersten Abschnittes der ärztlichen Prüfung
		Famulatur auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Heidenheim
		1981: Famulatur auf der Chirurgischen Abteilung des Regionalspitals Santa Maria in Visp (Schweiz)
		Famulatur in der Allgemein- und Unfallpraxis von Dr. med. Lutz in Zermatt (Schweiz)
		1982: Ablegung des zweiten Abschnittes der ärztlichen Prüfung
		Antritt des Praktischen Jahres im Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen mit den Pflichtfächern Innere Medizin und Chirurgie und dem Wahlfach Anästhesiologie
		19.10.1983: Beendigung des Studiums mit dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Tübingen
		26.10.1983: Approbation
Berufsausübung:		10.11.1983: Beginn als Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen